

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Louis-Daniel BRUN

Né le 25 février 1935, à Port-au-Prince (Haïti)

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 1963

A propos de deux cas mortels
de coma post-hypoglycémique
compiquant le traitement du diabète

*

ETUDE CLINIQUE - ANATOMO-PATHOLOGIQUE
ETIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE

Président : M. GILBERT DREYFUS, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : BRUN

Prénom : LOUIS-DANIEL

Date de soutenance : 19 décembre 1963

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque)

BRUN (LOUIS-DANIEL) — A propos de deux cas mortels de coma post-hypoglycémique compliquant le traitement du diabète. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 62 p.

(Thèse Médec. (Univ.), Paris, 1963, N°).

BRUN (LOUIS-DANIEL) — A propos de deux cas mortels de coma post-hypoglycémique compliquant le traitement du diabète. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 62 p.

(Thèse Médec. (Univ.), Paris, 1963, N°).

BRUN (LOUIS-DANIEL) — A propos de deux cas mortels de coma post-hypoglycémique compliquant le traitement du diabète. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 62 p.

(Thèse Médec. (Univ.), Paris, 1963, N°).

BRUN (LOUIS-DANIEL) — A propos de deux cas mortels de coma post-hypoglycémique compliquant le traitement du diabète. — Paris, Imp. R. Foulon et Cie, 1963, in-8°, 62 p.

(Thèse Médec. (Univ.), Paris, 1963, N°).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

PAR

Louis-Daniel BRUN

Né le 25 février 1935, à Port-au-Prince (Haïti)

Présentée et soutenue publiquement le 19 décembre 1963

A propos de deux cas mortels
de coma post-hypoglycémique
compiquant le traitement du diabète

*

ETUDE CLINIQUE - ANATOMO-PATHOLOGIQUE
ETIOLOGIQUE ET THERAPEUTIQUE

Président : M. GILBERT DREYFUS, Professeur

IMPRIMERIE
R. FOULON & C^{ie}
29, RUE DEPARCIEUX, 29
PARIS — 1963



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART-D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), MOUQUIN (M.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RICHET (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : Gaston CORDIER,

1^{er} ASSESSEUR : Daniel BARGETON — 2^e ASSESSEUR : Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique . .	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appl. à l'Education physique et aux sports .	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale . . .	BUGNARD (L.)
	DOGNON (A.)
	DJOURNO (A.)
Cancérologie méd. et soc.	BERNARD (J.)
Chimie pathologique . . .	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et méd. préven.	BOYER (J.)
Médecine du Travail . . .	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)

	MM.
Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale . .	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique . . .	N...
Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale . . .	LAROCHE (Cl.)
	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire . .	TURIAF (J.)
Pathol. et thérap. générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
	PARROT (J.)
Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale . . .	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale .	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée .	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)
	OLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)

Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2^o CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

Cliniques :

— carcinologique chirurg. (Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais) . . .	SOULIÉ (P.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> : LORTAT-JACOB (J.-L.); - <i>Cochin</i> : LEGER (L.); - <i>Hôtel-Dieu</i> : PATEL (J.); - <i>Pitié</i> : CORDIER (G.); - <i>Saint-Antoine</i> : GOSSET (J.); - <i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.); - <i>Tenon</i> : OLIVIER (Cl.).	
— chirur. infant. et orthop. (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
— chirur. orthopéd. et traumatol. (Cochin) . . .	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurgie cardio-vascul. (Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirur. pleuro-pulmon. (Laënnec)	MATHEY (J.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)

Cliniques :

— Génétique médicale (En- fants-Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca). .	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et syphilit. (Saint-Louis) . .	DEGOS (R.)
— maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de l'encéphale (Ste-Anne) . .	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
— maladies du système nerveux (Salpêtrière) . .	CASTAIGNE (P.)

Cliniques :	MM.
— médicales : Broussais : MILLIEZ (P.), LENÈGRE (J.); - Cochin : BROUET (G.); - Hôtel-Dieu : BARIÉTY (M.); - Lariboisière : SÈZE (S. DE); - Pitié : DREYFUS (G.); - Saint-Antoine : KOURILSKY (R.), BOUDIN (G.).	
— d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
— médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
— médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
— obstétricales : Baudelocque : LACOMME (M.); - Foch (Suresnes) : MERGER (R.).	
— obstétricale et gynécol. (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
» (Cochin)	OFFRET (G.)
— oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses . .	BASTIN (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie .	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie . .	KREIS (B.)

Cliniques :	MM.
— pédiatrie et de puéricul. (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
— pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg. (Vaugirard)	ROUX (M.)
— thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
— toxicologique	GAULTIER (M.)
— urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— chirurg. orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urolog. (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance (Trousseau)	N...

Médecine : AZERAD (E.); BOUR (H.); LAMBLING (A.); LHERMITTE (F.); PEQUIGNOT (H.); PERRAULT (M.); SIGUIER (F.); WORMS (R.).	
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

Anatomie : MM. CABROL (C.); COUINAUD (C.); GILLOT (C.); HUREAU (J.).

Anatomie pathologique : Mlle GAUTHIER-VILLARS (P.) *pr. s. ch.* MM. ABELANET (R.); CHOMETTE (G.); GOUYGOU (Ch.), *pr. s. ch.*; NEZELOFF (Ch.); ORCEL (L.); PAILLAS (J.).

Anesthésiologie : Mme DU BOUCHET; MM. KERN (E.); VOURC'H (G.).

Bactériologie : MM. BARBIER (P.); *pr. s. ch.*; CHRISTOL (D.); DAGUET (G.); LE MINOR (L.); TOURNIER (P.).

Biochimie médicale : MM. BAULIEU (Et.), *m. conf.*; BOURILLON (R.); CARTIER (P.), *pr. s. ch.*; CORNILLON (P.); DREYFUS (J.-Cl.); GONNARD (P.); JÉROME (H.); KRUH (J.); LEGRAND (J.-Cl.); NORDMANN (J.).

Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports : M. PLAS (F.).

Biologie médicale : MM. BENHAMOU (J.-P.); BOIVIN (P.); HARTMANN (L.), *pr. s. ch.*

Carcinologie : MM. BOIRON (M.); DENOIX (P.); MATHÉ (G.); SELIGMANN (M.).

Cardiologie : M. HATT (P.-Y.).

Dermato-Syphiligraphie : MM. CIVATTE (J.); DUPERRAT (B.); HEWITT (J.); TOURAINE (R.).

Electro-Radiologie : MM. HEITZ (F.), *m. conf.*; LEDOUX-LEBARD (G.).

Embryologie : M. ROUX (Ch.).

Hématologie : MM. BESSIS (M.); BILSKI-PASQUIER (G.); DAUSSET (J.); DUHAMEL (G.).

Histologie : MM. COUJARD (R.), *p. s. ch.*; DA LAGE; MAROIS (M.); RACADOT (J.); SCHRAMM (B.).

Hydrologie : MM. BESANÇON (F.); CORNET (A.).

Hygiène : MM. BLANCHER (G.); CORRE-HURST (Mme L.); ROUSSEL (A.); SAPIN-JALOUSTRE (H.).

Maladies infectieuses : MM. DUPONT (V.); LISSAC (J.); RAPIN (M.).

Maladies métaboliques : MM. ANTOINE (B.); CROSNIER (J.); RICHET (G.); SEBAOUN (J.).

Médecine légale : MM. BOURGIGNON (A.); FOURNIER (E.); GUENIOT (M.); HADENGUE (A.).

Médecine du Travail : M. ALBAHARY (C.).

Neuro-chirurgie : M. PERTUISSET (B.).

Neuro-Psychiatrie : MM. CAMBIER (J.); CATHALA (H.); ESCOUROLLE (R.); GAUTIER (J.-Cl.); LAPRESLE (J.); LEREBoullet (J.); PICHOT (P.); TARDIEU (G.).

Obstétrique : MM. GRANJON (A.); HERVET (E.); LE LORIER (G.); LÉVY (J.); LEWIN (D.); MUSSET (R.); ROBÉY (M.); SENEZE (J.); SUREAU (C.); TCHOUBROUTSKY (M^{me} C.); THOYER-ROZAT (J.).

Ophtalmologie : M^{mes} AUVERT (B.); FONTAINE (M.); MM. BRÉGEAT (P.); DUBOIS (A.); SARAUX (H.).

Orthopédie : MM. DUPARC (J.); MAURER (P.); MEARY (R.); POSTEL (M.); RAMADIER (J.).

Oto-Rhino-Laryngologie : MM. DEBAIN (J.); PIALOUX (P.); SERGENT (H.).

Parasitologie : MM. GOLVAN (Y.); HO THI SANG (Mlle); LAPIERRE (J.)

Pathologie chirurgicale : MM. BARCAT (J.); BINET (J.-P.); BLONDEAU (Ph.); CERBONNET (G.); CHATELIN (C.-L.); DAUTRY (P.); DEMIRLEAU; DUBOST (Cl.); FAUREL (J.); FLABEAU (F.); GALEY (J.-J.); GARBAY (M.); GARNIER (H.); GAUDART-D'ALLAINES (Cl. de); GERMAIN (A.); LATASTE (J.); LOYGUE (J.); MAILLARD (J.-N.); MERCADIER (M.); NATALI (J.); PELLERIN (D.); PERROTIN (J.); PRÉ-MONT (M.); ROBERT (H.); THOMERET (G.); VAYSSE (J.).

Pathologie exotique : M. SCHNEIDER (J.)

Pathologie expérimentale : MM. BERTHAUD (P.); COTTENOT (Fr.); LÉPER (J.), *pr. s. ch.*; MAURICE (J.); MIKOL (Cl.); PAUPE (J.-R.)

Pathologie médicale : MM. ACAR (J.); AUQUIER (L.); AUSSANNAIRE (M.); BEAUMONT (J.-L.); BERNIER (J.-J.); BOUVIER (J.); BOUVRAIN (Y.); BRISSAUD (H.); BROCARD (H.); BUGE (A.); CANIVET (J.); CARLOTTI (J.); CATINAT (J.); CHRÉTIEN (J.); CLOAREC (M.); COBLENTZ (B.); CONTAMIN (F.); COURY (C.); DEBRAY (J.); ETIENNE (J.-P.); FREZAL (J.); FRITEL (D.); FUNCK-BRENTANO (J.-L.); GRIVAUX (M.); HAZARD (J.); HENNEQUET (A.); HIMBERT (J.); HOUSSET (E.); LAGRUE (G.); LESOBRE (R.); LEVEQUE (B.); MACREZ (C.); MOREAU (L.); NENNA (A.); NICK (J.); POULET (J.); ROYER (P.); TCHERDAKOFF (Ph.); THIBAUT (Ph.); TOURNEUR (R.); VILLIAUMEY (J.); WOLFROMM (R.).

Pédiatrie-Puériculture : MM. ALAGILLE (D.); ALLISON (J.); CANLORBE (P.); GORIN (R.); LAFOURCADE (J.); LEPERCQ (G.); LESTRADET (H.); MALLET (R.); MANDE (R.); MINKOWSKY (A.); MOZZICONACCI (P.); POLONOVSKI (C.); REY (J.); RIBIERRE (M.); ROSSIER (A.); VIALATTE (J.);

Pharmacologie : MM. BOISSIER (J.); LECHAT (P.).

Physiologie : MM. BARRES (G.); DURAND (J.); GIRARD (Fr.), *m. conf.*; HUGELIN (A.); LAURENT (D.); SCHERRER (J.), *pr. s. ch.*; VASSEUR (B.).

Physique médicale : MM. CHANTEUR (J.); COURSAGET (J.); GREMY (F.), *m. conf.*; MILHAUD (G.); PAGÈS (J.-Cl.); PELLERIN (P.); ROUCAYROL (J.-C.), *pr. s. ch.*; TUBIANA (M.), *m. conf.*

Pneumo-ptisiologie : MM. DECROIX (G.); ISRAEL (L.); MEYER (A.); RENAULT (P.); SORS (Ch.).

Psychiatrie infantile : MM. DENIKER (P.); DUCHE (D.); FLAVIGNY (H.).

Radiologie médicale : MM. DUBOST (J.); LEFEBVRE (J.); MICHEL (J.-R.).

Rhumatologie : M. MASSIAS (P.).

Stomatologie : MM. CAUHEPE (J.); CERNEA (P.); CHAPUT (Mme A.), *m. c. agr.*; CREPY (Cl.); FLEURY (R.); GRELLET (M.).

Thérapeutique : MM. CHASSAGNE (P.); FOUET (P.); LABET (R.); MARCHE (J.).

Urologie : MM. AUVERT (J.); MOULONGUET (A.); QUENU (L.).

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

Anatomie : M. DEBEYRE (J.).

Clinique chirurgicale : M. VERNE (J.-M.).

Clin. médic. : MM. RAMBERT (P.); THIEFFRY (S.).

Clinique obstétricale : MM. GRASSET (J.); MAYER (M.); MORIN (P.).

Clinique ophtalmologique : M. DESVIGNES (P.).

Clinique pédiatrique et puéri. : M. LAPLANE (R.).

Clinique psychiatrique : M. BARUK (H.).

Clinique urologique : M. KUSS (R.).

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.*

Pathologie chirurgicale : M. RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

M. BOLTANSKI (E.) — M. LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)
Conseiller administratif : Mlle CHAINTREUIL (G.).
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.).

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.); Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

Qui encouragèrent mes études avec toute leur patience et leur douceur. Avec leur merveilleuse compréhension, ils m'ont libéré de tous les soucis quotidiens.

Je leur dédie cette thèse de tout mon cœur. Ils savent combien je les aime. Je le leur redis ici.

A MON ONCLE

LE PROFESSEUR MAURICE ARMAND

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ancien Doyen de la Faculté de Médecine de Port-au-Prince
Médecin-Chef de la Maternité Isaïe-Jeanty (Port-au-Prince)
Officier de la Légion d'Honneur

Il a su, très tôt, nous inspirer le goût de la médecine.

Puisse sa brillante carrière nous servir de modèle.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548801_0010

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT-DREYFUSS

Professeur de la Chaire de Clinique Médicale
à l'Hôpital de la Pitié
Médecin des Hôpitaux
Commandeur de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre

*En remerciement du grand honneur qu'il
m'a fait, en acceptant la présidence de cette
thèse.*

Hommage respectueux.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GUY LAROCHE

*Qui a eu l'extrême bienveillance de me
communiquer une observation inédite
relevée dans son Service.*

*Nous sommes heureux de lui exprimer ici
notre vive reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR YVON BARRE

Il nous réserva le meilleur accueil dans son Service. Avec une extrême bienveillance, il nous donna son enseignement et nous prodigua ses conseils.

Il nous a fourni le sujet de cette thèse, les éléments nécessaires à son élaboration et nous a grandement aidé à sa rédaction.

En témoignage de profonde reconnaissance et de respectueuse admiration.

INTRODUCTION

Le terme de Coma Post-Hypoglycémique (C.P.H.) désigne assez explicitement la prolongation de la perte de conscience après une hypoglycémie brève (GOLDMAN) :

- soit qu'elle ait été intentionnellement provoquée chez un sujet non diabétique au cours de la cure de Sakel;
- soit qu'elle résulte d'un surdosage insulinique accidentel ou d'une brusque sensibilité à l'insuline chez un diabétique instable.

Les autres termes que l'on relève dans la littérature sont : "Le Coma Non Hypoglycémique", "The Protracted Coma", "The Prolonged Coma", "The Protracted Hypoglycemia", "The Protracted Shock", "L'Encéphalopathie Hyperinsulinique".

*
* *

Nous avons été attiré vers ce sujet à l'occasion d'une observation de notre Maître le Docteur Y. BARRÉ.

Le Professeur Guy LAROCHE a bien voulu nous en confier une autre.

*
* *

Nous nous proposons tout d'abord d'étudier les péripéties *cliniques et para-cliniques* qui ont accompagné ces deux cas, lesquels correspondent, l'un et l'autre, à la deuxième catégorie de malades, c'est-à-dire à la catégorie des diabétiques traités.

Les doses insuliniques prescrites étaient faibles :

- 15 unités d'I.P.Z. par jour, dans la première observation;
- posologie plus importante mais a priori adaptée à un coma acidotique fébrile (la brusque chute de la fièvre ayant probablement joué un rôle dans la baisse de demande en insuline de l'organisme) dans la deuxième observation.

Chez notre *malade n° 1*, nous avons enregistré par ponction lombaire et trépano-ponction, un collapsus céphalo-rachidien qui résista à toutes tentatives de regonflage de la cavité épendymaire et de l'espace sous-arachnoïdien.

Chez notre *malade n° 2*, la prolongation du coma pendant 44 jours constitue, d'après nos lectures, une durée record de C.P.H. chez un diabétique. L'apparition tardive de mouvements oculogyres et d'une amélioration électro-encéphalographique, a passagèrement donné quelques espoirs aux observateurs. La biologie humorale a pu être suivie et les dosages ont surtout mis en évidence une hypochlorémie et une hypokaliémie. L'autopsie a permis un relevé très précis des lésions de l'encéphale que nous devons à l'obligeance du Professeur BRION.

Nous résumerons ensuite les données d'une abondante littérature touchant :

- aux C.P.H. au cours de la cure de Sakel;
 - aux C.P.H. chez le diabétique,
- en insistant particulièrement sur :
- les éléments séméiologiques communs;
 - les variantes anatomiques suivant la durée de l'évolution.

Puis nous tenterons, du point de vue étiologique, d'établir :

- la fréquence du C.P.H.;
- ses éventuels facteurs de prédisposition;
- et ses causes déterminantes.

La multiplicité des théories pathogéniques proposées invite à un certain éclectisme. Nous ne retiendrons donc que celles qui nous semblent les plus explicatives des cas particuliers de nos malades. C'est ainsi que nous étudierons successivement :

1) *Le rôle de l'hypoglycémie*, qui agirait sans doute en provoquant une anoxie cérébrale intra-cellulaire. A ce propos, nous envisagerons l'importance pathogénique respective :

- de l'abaissement de la glycémie,
- de la durée de l'hypoglycémie,
- et de la profondeur du coma hypoglycémique.

2) *Le rôle de l'hypochlorémie.*

3) *Le rôle de l'hypokaliémie.*

4) *Le rôle des troubles vasculaires cérébraux.*

5) *Le rôle de l'œdème cérébral.*

Nous dégagerons par la suite les caractères actuels du pronostic très variables suivant les auteurs et probablement les types de malades.

Nous essayerons enfin de préciser les différentes possibilités thérapeutiques qui devraient améliorer ce pronostic et que nous rangerons sous trois rubriques principales :

- 1) L'assèchement de l'œdème cérébral.
 - 2) La rééquilibration osmotique.
 - 3) Le renforcement des mécanismes adaptatifs hypophyso-surrénaliens.
-

OBSERVATION N° 1

Le 29 février 1948, vers 19 heures, Mme L... A... qui a déjà séjourné à deux reprises à l'Hôpital Bichat, dans le Service du Professeur LAROCHE, y est transportée d'urgence : *elle présente un coma hypoglycémique profond, avec aréflexie tendineuses et signe de Babinski bilatérale.*

L'interrogatoire est impraticable; mais les antécédents de cette femme, âgée de 67 ans, ont été consignés dans un dossier constitué lors de ses précédentes hospitalisations. Il n'existe dans sa famille aucun cas de diabète connu.

— Réglée de 14 à 48 ans, ayant toujours eu des menstruations irrégulières et très abondantes, elle a donné naissance à 4 enfants, tous bien portants.

— Elle se plaint de douleurs articulaires depuis qu'elle a fait, au moment de la ménopause, une crise de « rhumatisme » (1929) ayant récidivé quatre ans plus tard. Ces deux accès consécutifs auraient duré respectivement deux et trois mois.

— A partir du début de l'année 1946, elle accuse de nombreux troubles fonctionnels : palpitations, dyspnée d'effort... qui évoquent une hypertension artérielle, laquelle est chiffrée dès cette époque. La pression systolique est alors à 28 c/m de Hg.

— Le 18 février 1947, elle est admise pour la première fois dans le Service du Professeur Guy LAROCHE. Elle présente différents symptômes :

- Toux continue de jour et de nuit;
- Crachats muqueux et très abondants;
- Sensation d'étouffement;
- Perte totale de l'appétit;
- Fièvre oscillant aux alentours de 38°C;

qui l'auraient contrainte à garder le lit, chez elle, pendant une huitaine de jours. L'examen la montre adynamique et couverte de sueurs profuses. A l'inspection, les poumons semblent respirer normalement. Ils conservent leur sonorité habituelle à la percussion. On entend cependant, des râles de stase aux deux bases et des sous-crépitations à la partie moyenne du thorax. L'apex est libre et les signes stéthacoustiques prédominent à gauche.

La radiologie découvre une cardiomégalie. Mais, cliniquement, les systoles sont bien timbrées et ne s'accompagnent d'aucun bruit surajouté. L'exploration méthodique des appareils digestif et nerveux est parfaitement négative.

On pose le diagnostic de « congestion pulmonaire ». Le traitement (solucampbre le 24 février, puis, cacodylate tous les jours) produit une amélioration rapide. La malade peut ainsi regagner son domicile, le 9 mars suivant.

— Le 12 janvier 1948, elle réintègre l'Hôpital Bichat, présentant cette fois-ci une aphasie qui se double d'une paralysie faciale des plus nette, avec asymétrie du visage et déviation apparente de la langue protractée. Les autres nerfs crâniens sont indemnes, les réflexes tendineux normaux, le cutané plantaire en flexion. On perçoit un bruit de galop. Mais le retentissement pulmonaire et hépato-veineux de la défaillance myocardique est minime. On arrive à circonvénir le foyer cérébral et l'asystolie à l'aide de gardénal, de papavérine, d'acétylcholine et de strophantus.

Un examen systématique des humeurs détecte fortuitement une glucosurie à 15 g/litre, et une hyperglycémie à 2 g/litre. On pratique alors 40 unités d'insuline ordinaire. Le 15 février 1948, la malade est équilibrée par 15 unités quotidiennes d'I.P.Z. et rentre chez elle.

En définitive, quand, au bout de deux semaines (le 29 février 1948) survient le coma hypoglycémique, la somme des renseignements que nous possédons sur cette malade peut se résumer de la façon suivante :

Il s'agit d'une diabétique hypertendue, qui a fait récemment un ictus cérébral.

A l'admission de la malade, vers 19 heures, les urines ne contiennent ni sucre ni corps cétoniques. On prélève quelques centimètres cubes de sang. Mais sans attendre les résultats de la glycémie, on fait passer d'urgence par voie rectale :

— 250 puis 500 cm³ de sérum glucosé hypertonique;

— 500 cm³ de sérum glucosé isotonique.

Cette thérapeutique n'a aucune réussite. Le coma qui persiste, sera pratiquement suivi d'heure en heure :

A 19 h. 45 :

Sondage vésical : ni glucosurie, ni cétonurie.

Injection dans l'artère fémorale (les veines étant impraticables) de 40 cm³ de sérum glucosé hypertonique.

Réapparition des réflexes rotuliens; cutané plantaire toujours en extension des deux côtés.

A 21 h. 30 :

— Glucosurie : 0.

Injection intra-artérielle de 160 cm³ de sérum glucosé hypertonique.

A 23 h. 30 :

Présence de sucre dans les urines.

On reçoit entre temps les données de l'analyse de l'échantillon de sang ponctionné dès avant l'institution de la médication :

— Glycémie : 0,30 g/litre;

— Urée : 0,65 g/litre.

LE 1^{er} MARS

A 2 h. 30 et à 4 heures :

— Glucosurie : positive;

— Cétonurie : 0.

A 10 heures :

— Glucosurie : 0;

— Cétonurie : 0.

Hypersudation.

A 10 h. 30 :

On parvient à mettre une aiguille dans une veine. On en profite pour injecter 1 litre de sérum glucosé isotonique, plutôt que de recueillir un nouveau spécimen de sang, en vue d'une glycémie.

A 11 heures :

— Glucosurie : positive.

Disparition des sueurs.

A 11 h. 15 :

Nouvelle ponction veineuse qui permet de prélever quelques centimètres cubes de sang (pour évaluer la glycémie) et d'injecter 500 cm³ de sérum glucosé hypertonique.

A 11 h. 30 :

Réflexes cornéens, rotuliens, achilléens : abolis.

Signe de Babinski à gauche.

— Tension artérielle : 23/10;

— Pouls : 100;

— Respiration : 50.

A 11 h. 45 :

Injection intra-veineuse de deux ampoules de cortine extractive.

A 12 heures :

Troubles de la déglutition.

— Tension artérielle : 22 1/2 - 12;

— Pouls : 100;

— Respiration : 48.

Injection de 100 mg de bévitine.

A 12 h. 45 :

Injection sous-cutanée de deux ampoules de cortine extractive.

A 14 heures :

— Glucosurie : positive.

Le résultat de la glycémie de 11 h. 15 est parvenu : 5,60 g/litre.

A 14 h. 30 :

— Glucosurie : positive;

— Cétonurie : 0.

A 16 heures :

— Glucosurie : positive;

— Cétonurie : 0;

— Tension artérielle : 22/10.

Injection de solucamphre, de caféine et de 30 unités d'insuline ordinaire.

A 18 heures :

— Glucosurie : positive;

— Cétonurie : 0.

Injection de solucamphre, de caféine et de 30 unités d'insuline ordinaire.

A 21 heures :

— Glucosurie : positive;

— Cétonurie : 0;

— Tension artérielle : 21/10.

Injection de solucamphre, de caféine et de 30 unités d'insuline ordinaire.

A 23 h. 30 :

Sueurs abondantes.

Aréflexie tendineuse.

Pas de signe de Babinski.

— Glucosurie : 0;

— Albuminurie : positive.

On injecte du solucamphre, de la caféine, et 40 cm³ de sérum glucosé par voie intra-veineuse.

LE 2 MARS

A 2 heures :

— Glucosurie : 0;

— Cétonurie : 0.

On administre du solucamphre, de la caféine et 500 cm³ de sérum glucosé par voie rectale.

A 10 heures :

- Glucosurie : 0;
- Cétonurie : 0.

Prise de sang pour doser la glycémie.

Injection intra-veineuse de 1 litre de sérum glucosé isotonique.

A 12 heures :

- Glucosurie : positive;
- Cétonurie : 0;
- Température : 37°8 C;
- Pouls : 100;
- Respiration : 50.

La perte de connaissance se maintient profonde avec abolition des réflexes tendineux et sans signe de Babinski.

Nouvelle prise de sang pour doser la glycémie.

Injection intra-veineuse de 20 cm³ de novocaïne à 1 %.

A 14 heures :

Injection intra-veineuse de 20 cm³ de novocaïne à 1 %, sans résultat apparent.

LE 3 MARS

Le sang, collecté la veille a été analysé. Le laboratoire communique que les glycémies du 2 mars étaient :

- de 2,10 g/litre à 10 heures (avant l'injection de sérum glucosé);
- de 4,60 g/litre à 12 heures.

Le coma paraît stationnaire. Les réflexes tendineux sont abolis et l'on ne peut toujours pas mettre en évidence un signe de Babinski. En revanche, la tension artérielle s'abaisse et la différentielle se pince (15 1/2 - 10).

Par ailleurs :

- Température : 37°8 C;
- Pouls : 100;
- Respiration : 50.

A 10 heures :

On fait une ponction lombaire. Pour faire sourdre une goutte de liquide, on est obligé de comprimer les jugulaires. Au manomètre de Claude, la pression céphalo-rachidienne est nulle. Elle monte à 15 cm³ d'eau après manœuvre de Queckensted-Stookey.

On administre 40 cm³ d'eau distillée par voie intra-veineuse, en espérant que l'hémodilution, ainsi obtenue, provoquera un appel du plasma sanguin, devenu hypotonique, vers les espaces méningés. Mais le tableau clinique ne change pas.

A 12 h. 30 :

M. PETIT-DUTAILLIS fait un trou de trépan dans le crâne et ponctionne le ventricule droit. Comme aucun liquide ne s'en écoule, il y injecte 20 cm³ de sérum physiologique.

La manométrie rachidienne permet alors d'enregistrer une pression de 5 cm³ qui est portée à 20 cm³ par injection de 20 cm³ de sérum physiologique par voie lombaire.

A 16 heures :

La tension artérielle regagne son niveau habituel (22/10). On compte toujours 100 pulsations radiales à la minute. La température centrale s'élève à 39°4 C. La polypnée se poursuit au rythme de 50 inspirations/minute.

La correction du collapsus ventriculo-méningé n'est qu'éphémère. Il faut encore injecter 20 cm³ de sérum physiologique par voie lombaire pour que la tension du liquide céphalo-rachidien, effondrée à 5 cm³, atteigne 20 cm³ d'eau.

La suite des événements est dominée par d'infructueux essais de regonflage de l'espace sous-arachnoïdien et de la cavité épendymaire. Quand on y introduit un soluté chloruré-sodé, ce dernier se résorbe beaucoup trop vite. Pour diminuer l'attraction osmotique du sang, on administre par voie intra-veineuse 40 cm³ d'eau distillée.

A 19 heures :

Tension du liquide céphalo-rachidien : 10 cm³.

Injection par voie lombaire de 20 cm³ de sérum physiologique : la tension est amenée à 20 cm³.

LE 4 MARS

L'état général semble empirer. La tension artérielle est redescendue à 16 1/2 - 10.

D'autre part :

— Température : 39°2 C;

— Pouls : 100;

— Respiration : 50.

A 9 heures :

Pression initiale du liquide céphalo-rachidien : 0.

Injection par voie lombaire de 50 cm³ de sérum physiologique et de 20 cm³ d'air.

Pression finale du liquide céphalo-rachidien : 20 cm³.

A 12 heures :

Même tension initiale du liquide céphalo-rachidien, même procédé thérapeutique et même tension finale.

A 16 heures :

Pression initiale du liquide céphalo-rachidien : 4 cm³.

Injection par voie lombaire : 30 cm³ de sérum physiologique.

Pression finale du liquide céphalo-rachidien : 23 cm³.

La malade trépassé dans la soirée. L'autopsie est refusée par la famille.

RESUME

Le dépistage et le traitement du diabète ne datent que d'une quinzaine de jours quand survient le coma hypoglycémique. En raison du passé récent de la malade, plusieurs diagnostics peuvent se discuter lors de l'admission :

1) Le contexte de l'âge, du diabète et, surtout, de l'hypertension pourrait orienter vers le diagnostic de coma urémique, si le tableau clinique ne comportait aucun des symptômes habituels de l'azotémie (agitation; soubresauts musculaires; hypothermie; dyspnée périodique, etc...).

2) De même, l'absence complète de raideur, de convulsions ou de signes de localisation nerveuse, infirme l'hypothèse d'un accident vasculaire cérébral ou cérébro-méningé, malgré le précédent d'une paralysie faciale.

La solution la plus vraisemblable serait celle d'une irrégularité dans la conduite du traitement anti-diabétique. On pense au coma hypoglycémique devant l'aréflexie tendineuse, le signe de Babinski bilatéral, et, surtout devant l'examen des urines qui ne retrouve ni sucre, ni corps cétoniques. L'analyse chimique du sang corrobore bientôt ce diagnostic, en montrant que la glycémie est effondrée à 0.30 g/litre.

Le resucrage est pratiqué d'urgence. La glucosurie réapparaît 7 heures plus tard, sans que pour autant ne s'ébauche la moindre récupération de la conscience et de la motricité volontaire. *Le coma qui persiste ne peut plus être qualifié d'« hypoglycémique » puisque les hydrates de carbone exogènes se sont accumulés dans le sang au point de dépasser leur seuil d'élimination rénale.*

Pour corriger l'hyperglycémie, on fait trois injections successives de 30 unités d'insuline ordinaire. Mais le traitement anti-diabétique dépasse l'objectif assigné et précipite la malade dans l'état inverse : des sueurs profuses apparaissent et la glucosurie s'arrête. Notons que ces alternances d'hyper et d'hypoglycémie s'accomplissent sans aucune reprise de la conscience.

On administre immédiatement du sérum glucosé, d'abord par voie intraveineuse, puis en goutte à goutte rectal, et la glycémie remonte à 2,10 g/litre, si bien que l'intermède d'hypoglycémie aura duré 10 heures au maximum. Mais le coma ne cède toujours pas.

Le lendemain matin, la trépano-ponction et la ponction lombaire découvrent un collapsus ventriculo-méningé. Les nombreuses tentatives de regonflage de l'espace sous-arachnoïdien et de la cavité épendymaire s'avèrent inefficaces. On assiste à une détérioration progressive de l'état général. La tension artérielle maxima s'abaisse et la différentielle se pince.

Quatre-vingt-seize heures après son admission à l'Hôpital, la malade décède sans avoir recouvrer la conscience.

Remarques :

L'intérêt de cette observation réside surtout dans les faits suivants :

1) Contrairement à l'expérience courante, le réveil ne suit pas le resucrage. L'hypoglycémie est facilement corrigée, mais la perte de connaissance est irréversible.

2) On enregistre une chute tensionnelle importante du liquide céphalo-rachidien. Nous verrons, en étudiant la pathogénie du C.P.H., que dans certains cas, le dérèglement de l'hydraulique cérébro-méningé est tenu responsable de la prolongation du coma.

OBSERVATION N° 2

Mme CHE... a été admise d'urgence dans notre Service, le 8 octobre 1958, à 22 heures, pour un coma diabétique largement authentifié par une glycémie à 6,90 g/litre et une réserve alcaline à 15 volumes.

Il s'agissait d'une diabétique de 43 ans se sachant touchée par le diabète depuis un an seulement. Elle avait, en 1957, accouché d'un enfant mort-né et de poids important et la recherche de la glucosurie s'était évidemment montrée positive.

Depuis lors, on sait qu'un régime adéquat et qu'une insulinothérapie nécessaire avaient été prescrits par le Médecin traitant, mais que le régime était mal suivi en raison de conditions de vie familiale très perturbées et que l'insulinothérapie n'était pratiquée que de façon quasi accidentelle. Depuis trois mois en particulier, l'hypo-alimentation confinait à la misère physiologique et le traitement était arrêté.

L'antécédent diabétique peut être considéré comme récent car une fille de 10 à 12 ans était bien portante.

Quoiqu'il en soit, à l'admission de la malade, à 22 heures, il existait un coma profond avec aréflexie tendineuse et sans signes de localisation neurologiques. Il n'y avait point de convulsions, ni de tremblement, pas non plus de sueurs et de signe de Babinski. Le réflexe cornéen était conservé et la mydriase bilatérale.

Du point de vue général, il existait aussi un collapsus cardio-vasculaire net avec pouls rapide à 120, tension à 8-5, algidité et pâleur.

La notion des antécédents, d'une glucosurie, d'une glycémie à 6,90 g et de la réserve alcaline que nous avons dite à 15 volumes, a bien entendu conduit à instaurer un traitement d'urgence comportant 20 unités d'insuline toutes les heures, réhydratation intense, Néosynérphrine et analeptiques cardio-vasculaires.

Dans la nuit du 8 au 9 octobre, la glycémie était trouvée à 4,95 g et la réserve alcaline à 28 volumes avec persistance de la glucosurie et de la cétonurie mais, la glucosurie ayant disparu avec conservation de l'acétone en fin de nuit, la dose d'insuline fut ramenée à 10 unités toutes les deux heures amenant une glycémie à 1,80 g et une réserve alcaline à 20 volumes seulement.

Le 9 octobre 1958, la température était à 38°2 C, le pouls encore à 120, la glycémie à 2,30, et la réserve alcaline à 43 volumes avec traces d'acétonurie et disparition du sucre urinaire. A 8 heures du matin, la malade était pleinement consciente et pouvait s'entretenir sans difficulté avec son entourage. A 16 heures, le 9 octobre, la glycémie était à 2,73 g mais, la réserve alcaline confortable à 72 volumes. Au soir du 9 octobre, la température était à 38°5 C, le pouls à 110, et en 24 heures, la malade avait reçu 240 unités d'insuline, une quantité importante de sucre, une réanimation de l'ordre de 6 litres, tandis que le sucre sanguin avait oscillé dans le courant de la journée de 2,73 g à 1,80 g puis à 4,15 g, et la réserve alcaline de 72 volumes à 20 puis 28.

Dans le milieu de la nuit du 9 au 10 octobre, on trouvait, à 2 heures, une absence de sucre et d'acétone et on prescrivait la perfusion de 2 litres de sérum glucosé additionnée de sirop de sucre et de 500 g de lait. Une glycémie était

demandée dans la nuit, mais le résultat n'en fut connu que plus tard et donnait 0,45 g. La réserve alcaline était alors de 62 volumes. Le matin du 10 octobre, on notait une chute thermique nette à 36°2 C et, déjà avertis de la possibilité d'une défervescence après cette maladie post-grippale et de la possibilité d'un effet trop favorable de la chute thermique sur l'intensité du diabète, on décidait de cesser l'insuline en attendant le résultat du laboratoire.

En fait, la malade était à ce moment somnolente, accusant des crampes de l'épigastre mais pas de sueurs, ni de convulsions. Dans la journée du 10 octobre, la dose d'insuline était donc nettement réduite avec administration supplémentaire de sucre, mais il avait encore été injecté 110 unités d'insuline.

La glucosurie se retrouvait positive dans tous les échantillons de 8 heures, 10 heures, 13 heures, 16 heures, 19 heures et 22 heures, mais les crampes épigastriques s'étant manifestées dans la nuit du 10 au 11, l'Interne avait à nouveau recommandé de vérifier la glucosurie avant de faire l'injection nocturne d'insuline. Il semble que, d'une part, le Service de Veille ait méconnu la menace d'hypoglycémie et que, d'autre part, la vessie n'ait pas été entièrement évacuée lors de l'examen urinaire précédent.

Quoiqu'il en soit, à 2 heures du matin, furent injectées 10 unités d'insuline sur le vu d'une glucosurie modérée qui répondait très vraisemblablement à un échantillon nocturne antérieur.

— Le 11 dans la nuit, la malade était à nouveau comateuse et, l'urée sanguine ayant été trouvée à 0,85 g la veille, il fut considéré par le nouveau Médecin appelé qu'il s'agissait d'un coma diabétique associé à un coma urémique et une nouvelle injection de 10 unités d'insuline fut exécutée à 4 heures.

— Le 11 octobre au matin, la malade était inconsciente, apyrétique à 36°6 C, sans glucosurie et sans cétonurie, et la glycémie se trouva effondrée à 0,10 g avec accessoirement une réserve alcaline de 54 volumes et une urée à 0,80 g. Moins accessoire et plus intéressante était la constatation d'une Kaliémie et d'une Natrémie respectivement à 75 mg et 3.150 mg à 8 heures du matin, et à 90 mg et 3.100 mg à 18 heures.

A 9 heures du matin, le chlore sanguin était à 1,84 g.

Le drame de ce coma hypoglycémique brusque et court s'est dès lors transformé en une longue période de coma et d'inconscience corticale contrastant avec une conservation remarquable de la vie végétative de la malade.

Dans les quatre jours qui ont suivi, la température est remontée à 38°5, 39°, 38° C, pour redescendre à 37° C le 15 octobre.

Après l'hypoglycémie dramatique à 0,10 g, le sucre sanguin revenait dès l'heure de midi à 4,03... 4,65... 4,29 g et dans la nuit à 5,40 g. Il fallut donc reprendre rapidement le traitement du diabète lui-même, et administrer à nouveau une insulinothérapie qui fut pendant plusieurs jours de l'ordre de 100 à 200 unités quotidiennes.

— Le 13 octobre, la glycémie était encore à 2,90 et 5,65 g et le potassium à 75 mg, le sodium étant à 3.150 mg.

— Le 14 octobre, la glycémie était à 3 g, la réserve alcaline consolidée à 72 volumes, mais le potassium sanguin était à 80 mg et le sodium à 2.950 mg, le chlore étant revenu dans le plasma à 3,12 g.

Depuis lors, les dosages auront relativement peu d'intérêt et seront ceux de la poursuite de l'équilibre glycémique et ionique d'une malade inconsciente mais dont la vie végétative se poursuivait.

— Le 12 octobre, on notait, le matin, un myosis avec réflexe oculo-palpébral conservé, et, le soir, une mydriase sans réflexe oculo-palpébral. Aucun signe de conscience n'apparaissait, mais l'examen neurologique restait aussi extrêmement pauvre, sans réflexe de Babinski, sans sueurs et avec un liquide céphalo-rachidien clair mais comportant 0,62 g d'albumine par litre.

— Le 29 octobre, on procédait à l'enregistrement électro-encéphalo-graphique qui donnait « un tracé de coma tout à fait typique, tracé plat, pauvre, dépourvu

« de toute activité physiologique de veille ou de sommeil. Ce tracé n'était constitué « que par des ondes lentes, les unes de 1 C. par seconde environ, les autres plus « amples (3 C./seconde), ces dernières ondes se groupant en bouffées à localisation « postérieure. La réactivité de ce tracé allait de pair avec la Clinique, c'est-à-dire « qu'elle était très restreinte sans modulations valables par les stimuli sensoriels : « bruit, appels, éclairs lumineux, sauf un très léger et transitoire aplatissement.

« Hormis quelques figures polymorphes temporales droites peu fréquentes, il « n'y avait pratiquement pas de signe de localisation. »

— Cliniquement d'ailleurs, pendant toute cette période qui durera du 11 octobre au 23 novembre, la malade conserva un état général assez correct et une inconscience presque absolue. On notait toutefois quelques réactions semblables à celles signalées à l'électro-encéphalogramme qui fut pratiqué à nouveau le 12 novembre 1958. Le deuxième tracé concluait à l'accélération des *rythmes cérébraux* témoignant d'une certaine évolution « et d'un allègement du coma avec, sous « stimulation photique, un certain enrichissement du tracé par rapport à l'aspect « spontané mais pas de véritable réponse. Les ondes étaient dans l'ensemble plus « rapides mais plus plates que précédemment avec des figures de 4 à 5 C./S. mais « une amplitude diminuée. De temps à autre, s'observait une activité temporaire « droite plus lente que sur les autres régions cérébrales », et cette notion prendra une valeur supplémentaire lors des constatations anatomiques ultérieures.

— Le 18 novembre, alors que la situation somatique était strictement semblable, malgré les thérapeutiques nombreuses que l'on peut imaginer du point de vue des stimulines hypophysaires, des antibiotiques, de la vitaminothérapie, sans compter la réanimation permanente et la correction juste nécessaire du diabète qui se maintenait, on put observer quelques *mouvements oculaires* qui ne paraissaient pas suivre les gestes extérieurs, mais traduisaient un synchronisme et un parallélisme des mouvements des deux globes et une certaine apparence de vue. A deux ou trois reprises, on eut le sentiment d'un clignement, mais ces mouvements oculaires ne furent accompagnés d'aucun signe extérieur de conscience retrouvée. L'examen neurologique à ce moment donnait d'ailleurs une aréflexie presque complète et l'absence de signe de Babinski, tandis que les sphincters n'étaient point contrôlés et paraissaient obéir à un certain automatisme ou, au contraire, perdre tout contrôle.

Malgré le léger espoir qu'avait pu donner l'apparition du mouvement des globes oculaires, on assistait à une rechute complète de la conscience, c'est-à-dire à la disparition de tout contact avec l'extérieur, mais on fut encore surpris, le 23 novembre, d'assister à une brusque élévation thermique qui faisait passer la température de 37°5 à 9 heures à 40° de fièvre à 21 heures, pour entraîner aussitôt le décès sans qu'aucune manifestation nouvelle neurologique ou viscérale ne se manifeste.

L'autopsie put heureusement être pratiquée, le 24 novembre, pour donner les constatations suivantes :

- Cœur normal.
- Poumons : œdème subaigu diffus prédominant aux bases; dilatation des petites bronches dans le lobe supérieur droit.
- Foie : parsemé de petites granulations (1,600 kg).
- Pancréas : normal (70 g).
- Rate : petite, normale.
- Reins : normaux.
- Intestins : normaux; petites granulations mésentériques.

HISTOLOGIE :

- Cœur : normal.
- Poumons : alvéolite subaiguë, œdémateuse dans certains lobules, diapédétique dans d'autres lobules. Les bronchioles ont une paroi atrophique et une lumière dilatée. Le chorion, dans certaines zones, est le siège d'une inflammation subaiguë (infiltrat leucocytaire).

- Foie : stéatose médio-lobulaire.
- Reins : normaux; discrète congestion vasculaire.
- Pancréas : normal. Les îlots de Langerhans sont peut-être relativement plus riches en cellules A que normalement.
- Hypophyse : nombreuses cellules acidophiles. Les cellules basophiles sont peu nombreuses.
- Rate : normale.
- Thyroïde : vésicule hypofonctionnelle.

L'examen de l'encéphale par le Professeur Agrégé BRION donnait, d'autre part, les signes suivants :

L'encéphale est macroscopiquement normal.

Divers fragments sont prélevés, inclus et techniqués par les méthodes usuelles.

L'examen microscopique révèle une atteinte étendue et sévère du cortex et du striatum.

1) Dans le cortex :

Les lésions sont diffuses. Elles consistent en disparition neuronale complète dans la 2^e couche corticale et en raréfaction neuronale avec fréquents neurones pycnotiques dans la partie superficielle de la 3^e couche; la partie profonde de la 3^e couche est normale. Il existe par ailleurs, une spongieuse en bande, occupant les 2^e et 3^e couches corticales. Enfin, on trouve une gliose qui tend à masquer la disparition neuronale. Cette gliose comprend, d'une part, des astrocytes protoplasmiques à cytoplasme gonflé, à noyaux clairs et volumineux, d'autre part, de nombreux microcytes à noyaux en virgule ou même en bâtonnet.

La prolifération occupe la couche moléculaire, qui apparaît ainsi hypercellulaire, la totalité de la 2^e couche et le début de la 3^e couche.

Cet aspect lésionnel se rencontre avec une particulière netteté dans le *néocortex temporal*, dans l'*insula*, et dans les régions *frontales inférieures*. Il est un peu moins intense dans le *cingulum*.

Dans le lobe occipital, les lésions sont de même type, mais plus irrégulières. A la face externe, le cortex est intact en surface et les lésions se cantonnent au fond des sillons; sur les autres faces, les lésions sont diffuses et elles englobent notamment la scissure calcarine. On trouve enfin, des renforcements focaux sous forme de foyers laminaires nécrotiques, situés dans la 2^e couche, bordés par deux bandes gliales astrocytaires et comportant des chapelets de bulles et une intense prolifération microgliale à noyaux allongés.

La corne d'Ammon est le siège de lésions intenses et symétriques. La disparition neuronale est pratiquement totale dans H F, H E 1_β, et H E 2_α. L'aspect désertique du champ de Sommer contraste avec la parfaite conservation des neurones du champ H E 2_β qui forme un îlot intact entre champ de Sommer et H F.

Le gyrus denté, H E 1_α et le présubiculum, sont normaux. Les zones désertiques montrent une intense gliose astrocytaire à astrocytes protoplasmiques gonflés, associée à une prolifération microgliale dense, avec prédominance de noyaux en virgule ou en bâtonnet. La Fimbria apparaît partiellement démyélinisée et est le siège d'une gliose astrocytaire modérée, diffuse.

Dans le noyau amygdalien, les neurones sont intacts, mais on observe une prolifération gliale diffuse, modérée, à forme macro et microgliale.

2) Substance blanche :

La substance blanche hémisphérique apparaît généralement normale, à l'exception d'un lobe occipital où existent une démyélinisation partielle, des foyers irréguliers de spongieuse et une prolifération gliale comportant des astrocytes et des noyaux microcytaires en virgule.

Le corps calleux est intact dans toute son étendue.

Le corps et les piliers du fornix montrent une démyélinisation diffuse avec spongieuse et astrocytose réactionnelle, modérée.

3) *Noyaux gris centraux :*

Noyau caudé et putamen sont le siège de lésions très intenses; disparition totale des neurones; spongieuse diffuse donnant parfois l'impression d'un ramollissement; prolifération gliale très marquée associant des astrocytes protoplasmiques gonflés à noyaux volumineux, des microcytes à noyaux en bâtonnet ou en virgule et quelques macrophages épars.

Le globe pâle apparaît normal, hormis une discrète réaction microcytaire.

Le thalamus est presque indemne. On note seulement une légère réaction astrocytaire à noyaux clairs et microgliale à noyaux en virgule limitée au noyau antérieur et pulvinar. Les neurones sont, par contre, normaux.

Dans les corps mamillaires on note, d'une part, une démyélinisation avec gliose de la terminaison du fornix, d'autre part, un aspect pycnotique de tous les neurones du noyau principal, associé à une gliose astrocytaire et microgliale modérée. Le noyau latéral du corps mamillaire et l'aire hypothalamique postérieure sont, au contraire, normaux.

4) *Tronc cérébral :*

Dans le pédoncule, on note une dépigmentation partielle avec raréfaction neuronale dans le locus niger, une gliose de la région médiane postérieure interquadrigéminal et quelques granulations épendymaires dans l'aqueduc de Sylvius.

Protubérance et bulbe sont normaux.

5) *Cervelet :*

Il existe une raréfaction discrète et irrégulière des cellules de Purkinje avec prolifération concomitante de la glie de Bergmann. Couche des grains, album cérébelleux et noyaux dentelés sont normaux.

CONCLUSION

Lésions diffuses, bilatérales et symétriques, touchant les couches superficielles du néocortex, les cornes d'Ammon, le striatum. Aspect correspondant à celui habituellement rencontré dans l'anoxie ou les hyperglycémies graves.

Lésions de la fimbria et du fornix probablement secondaires à celles de la corne d'Ammon.

Lésions du corps mamillaire possiblement secondaires à celles du fornix.

Remarques.

A la suite de cette observation, trois points méritent de retenir l'attention, qui sont :

1° L'extrême intensité de l'hypoglycémie inaugurale (0,10 g/litre).

2° L'importance et la précocité de l'hypochlorémie qui coïncide avec le début du coma.

3° La prédominance des troubles corticaux sur les autres troubles neurologiques.

En effet, il ressort de l'histoire clinique et des résultats de l'autopsie, *une préservation relative des centres végétatifs, contrastant avec l'atteinte profonde de l'écorce cérébrale :*

A) *Cliniquement*, l'abolition de l'extéroceptivité corticale ne s'accompagne d'aucun trouble viscéral majeur : la ventilation pulmonaire et l'hémo-dynamique ne sont pas perturbées. Seule, la thermo-régulation se montre temporairement instable durant les quatre premiers jours du coma. Cette pyrexie passagère peut être considérée comme la suite du syndrome fébrile ayant précédé l'hypoglycémie. Toutefois, la brutale ascension thermique qui précède de peu le décès n'étant expliquée par aucun foyer infectieux, semble bien traduire une atteinte secondaire du diencephale.

B) *Anatomiquement*, seuls le cortex et le corps strié sont détériorés. Les formations intéroceptives hypothalamiques et tronculaires sont indemnes.

D'autres faits doivent être soulignés :

1) Le rôle de la chute thermique qui, en suscitant une insulino-sensibilité exagérée, semble avoir favorisé le déclenchement du coma hypoglycémique;

2) La prolongation de ce coma pendant 44 jours, malgré le resucrage thérapeutique et la rapide remontée de la glycémie.

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE DU C.P.H.

Il nous faut maintenant vérifier si les anomalies constatées chez nos malades correspondent à celles que l'on observe habituellement au cours du C.P.H.

A. — DU POINT DE VUE CLINIQUE

La plupart des auteurs qui ont étudié le C.P.H. s'accordent à ratifier l'ampleur, la fréquence et le polymorphisme des troubles neurologiques :

- Myoclonies,
- Tremblements,
- Strabisme intermittent,
- Paralysie faciale,
- Hémiplégie temporaire,
- Babinski alternant,
- Modifications variables des réflexes tendineux.

D'habitude, on trouve au premier plan du tableau clinique :

1° Une hypertonie musculaire qui prend parfois l'aspect d'une rigidité de décérébration. On l'interprète volontiers comme l'indice d'une alcalose téτανigène (FREED et SAXE; CLOUTIER).

2° Des convulsions souvent épileptiformes. Elles sont parfois bien plus complexes : les membres actionnés avec une certaine discipline, exécutent alors des mouvements qui simulent la marche ou la nage (RICHARD, BINZLEY et ANDERSON).

Ailleurs, cette vigoureuse agitation motrice est complètement désordonnée (GOLDMAN).

En la nommant « convulsion extra-pyramydale », HORWITZ, BLACKLOCK et HARRIS semblent insinuer que cette activité automatique est le signe d'une libération des effecteurs pallidaux.

Les modifications pupillaires varient d'un malade à l'autre. Le plus souvent, durant le C.P.H., une mydriase s'installe faisant suite au myosis du coma hypoglycémique (GOLDMAN).

Le système nerveux autonome semble également désorganisé. La dyspnée, la fièvre et la tachycardie, fréquemment décrites, évoquent, en effet, une dystonie neuro-végétative :

1) *La dyspnée* adopte volontiers l'aspect d'une hyperventilation pulmonaire dramatique, alcalosante et productrice de manifestations tétaniques. Elle est parfois différente. C'est ainsi que la respiration peut s'entrecouper d'apnée intermittente, tantôt asthmatiforme, tantôt semblable à celle qui émaille la dyspnée de Sheyne-Stokes (LESTER).

2) *La tachycardie* semble dépendre d'un déficit circulatoire global (LESTER, CLOUTIER). Cette conception n'est pas universellement partagée :

— Certains nient l'existence du collapsus (ABELY et FEUILLET).

— Pour d'autres, l'accélération du pouls ne fait que traduire le mouvement thermique (FREED et SAXE).

3) *La température*, d'après GOLDMAN, est proportionnelle à l'énergie contractile dépensée. Cette règle implique la simultanéité de la fièvre et de la raideur musculaire.

Par contre, FREED et SAXE commentent différemment l'ascension thermique qui témoignerait d'une atteinte diencephalique. En effet, l'hypothalamus (siège de la thermo-régulation) serait particulièrement vulnérable aux agressions insuliniques.

En définitive, la forme typique du C.P.H. peut être résumée de la façon suivante :

Sur un état d'inconscience post-insulinique qui persiste après le retour à la normale de la glycémie, on voit se greffer tout un ensemble de symptômes qui sont :

1) *Un tableau neurologique* complexe, diffus, variable parfois d'une heure à l'autre et dont les éléments cardinaux sont une hypertonie musculaire et des convulsions.

2) *Des signes généraux* : dyspnée, fièvre et tachycardie.

Telle est la forme commune du C.P.H. Notre première observation se rattache à ce tableau malgré l'absence de raideur et de convulsions. En effet, après resucrage, notre malade n° 1 conserve un coma carus. Elle est fébrile et polypnéique. Son pouls est accéléré. Elle n'a plus de réflexes tendineux et présente un signe de Babinski transitoire du pied gauche.

Cependant, un fait nouveau doit être souligné, c'est : *La chute tensionnelle du liquide céphalo-rachidien*. Ce phénomène est également observé par DELAY, PUECH, VERDEAUX et BRION chez un hébéphrène soigné par la méthode de Sakel : au sixième jour du traitement, un coma post-hypoglycémique se déclare. La trépano-ponction objective une hypotension intra-cranienne. On insuffle de l'air dans les ventricules latéraux et la malade se réveille 48 heures plus tard.

PUECH, MORICE THUILLIER et SIZARET rapportent 5 cas semblables dont 2 mortels. Dans les trois autres, le réveil est obtenu par « pneumothérapie cérébrale ».

Selon DELAY et Coll., le diagnostic d'hypotension ventriculaire doit être redouté devant l'apparition de crises d'épileptie répétées, et, surtout un signe majeur doit y faire penser : le déclenchement ou la recrudescence des crises à la suite d'injections intra-veineuses de sérum glucosé hypertonique.

Ces signes prémonitoires manquent chez notre malade. Par contre, nous avons noté une hypotension artérielle (avec pincement de la différentielle) quand la manométrie céphalo-rachidienne est basse. Inversement, la tension artérielle a tendance à s'élever après regonflage ventriculaire et méningé.

Il faut dire toutefois que le collapsus épendymo sous-arachnoïdien est rare au cours du C.P.H. Plusieurs auteurs ne le mentionnent jamais. D'après GOLDMAN; HORWITZ, BLALOCK et HARRIS; O'NEILL; CLECKLEY et TEMPLETON, la pression du liquide céphalo-rachidien est normale. Elle s'élève au contraire pour MURPHY; PROCTOR et EASTON; RICHARD, BINZLEY et ANDERSON.

La seconde observation que nous avons présentée diffère profondément de la forme commune du C.P.H. par :

1) *L'extrême discrétion du syndrome neurologique*. Nous avons pourtant décelé chez notre malade un foyer temporal droit qui, malgré une complète latence clinique, suffisait à perturber l'électrogénèse. L'autopsie corroborait d'ailleurs les données électro-encéphalo-graphiques en objectivant un groupement préférentiel des lésions au niveau du néocortex temporal.

2) *Le maintien d'un relatif équilibre vago-sympathique excluant rapidement la fièvre, la dyspnée et la tachycardie*. Cette forme atypique du C.P.H. s'apparente à celle que signalent LESTER et CLOUTIER. Ces auteurs ont, en effet, remarqué que le C.P.H. est parfois d'un calme profond, ne s'accompagnant ni de raideur, ni d'aucune agitation motrice.

Il est d'ailleurs particulièrement malaisé d'établir une classification des divers aspects séméiologiques d'un syndrome aussi polymorphe que le C.P.H. On décrit, en effet, un certain nombre de symptômes qui, suivant les cas, existent ou manquent, si bien que les formes cliniques sont très variées. Bornons-nous à indiquer la possibilité :

- d'un œdème généralisé ou localisé aux membres (DELLAERT);
- de signes méningés (ABELY et FEUILLET) qui, s'accompagnant de congestion rétinienne et de stase papillaire, seraient pour CLOUTIER l'expression d'une hypertension intra-cranienne;
- d'une hémorragie sous-arachnoïdienne (FREED et SAXE; KOBLER);
- d'une hémorragie ventriculaire (ABELY et FEUILLET);
- de troubles digestifs : vomissements et diarrhée (LESTER);
- d'un exanthème : rash érythémateux (LESTER); zones d'hyperhémie cutanée, passagères et d'intensité variables, mais disséminées sur toute la surface du corps et s'accompagnant de dermatographie (GOLDMAN).

B. — DU POINT DE VUE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

De nombreuses publications traitant du C.P.H. rendent compte de lésions névrailes dont la formule histopathologique et la répartition ressemblent beaucoup à celles que nous avons observées chez notre *malade n° 2*.

I) Distribution des lésions

Chez notre malade, l'atteinte corticale et striée prédominait largement. Plusieurs auteurs font état d'une topographie lésionnelle identique.

En effet, l'autopsie révèle habituellement l'extrême diffusion des destructions encéphaliques. Mais, en règle générale, la dégradation de l'écorce cérébrale et des noyaux gris centraux est beaucoup plus sévère :

1) Les lobes frontaux, pariétaux, temporaux et occipitaux sont indifféremment touchés (CAMMERMAYER; FERRARO et JERVIS; GRALNICK; LEPIEN et PETERS; MAC KEITH et MAYER; SALM) et plus particulièrement le secteur de Sommer de la corne d'Ammon qui se montre, lors d'une hypoglycémie grave, d'une grande fragilité.

2) Une involution du même ordre, mais plus tempérée, se rencontre au niveau des noyaux gris centraux de la base du crane (CAMMERMAYER; FERRARO et JERVIS; LEPIEN et PETERS).

II) Formule histopathologique des lésions

Elle est caractérisée par l'association d'une dégénérescence cellulaire et d'une réaction gliale :

1) LA DÉGÉNÉRESCENCE DU NEURONE prend, au hasard des nombreuses descriptions dont elle fait l'objet (notamment celles de CAMMERMAYER; DORING; KOBLER; FERRARO et JERVIS; GRALNICK; LEPIEN et PETERS; DE MORSIER et MOZER; SALM; MAC KEITH et MAYER; KASTEIN; JACOB; JANSEN et WAALER; SHERB et STONE; BATAILLE et BRUCHER) de multiples aspects dont on peut dresser l'inventaire :

— Le cytoplasme est souvent pâle et ratatiné. Mais il peut aussi bien se gonfler. Il perd volontiers sa substance tigroïde et tend alors à s'homogénéiser. La turgescence des corps de Nissl est beaucoup plus rare.

— La vacuolisation, plus ou moins avancée, peut aboutir à une intégrale liquéfaction cellulaire. Des inclusions lipidiques sont fréquemment signalées dans la corne d'Ammon.

— Le noyau peut occuper une position excentrique, se dilater, devenir irrégulier. Sa membrane peut être interrompue par des encoches qui amputent une partie de la substance nucléaire. Le nucléole peut se fragmenter en plusieurs grains de chromatine. Ailleurs, il s'efface et disparaît.

Cette dégradation cellulaire peut s'accompagner de satellocytose et de neuronophagie. Quand elle complète, elle ne laisse subsister que des débris, des ombres cellulaires (SHADOW CELL; SCHATTENHAFT).

Dans certains cas, le neurone se rétrécit, s'allonge, et devient anguleux. Les dendrites se distordent. Le cytoplasme devient homogène, éosinophile et fortement coloré. Cet aspect, fréquemment signalé, a été comparé à celui de la dégénérescence ischémique de SPIELDMAYER.

La cytolysse affecte particulièrement l'écorce cérébrale. Elle s'exerce avec prédilection aux dépens des couches corticales superficielles (2^e et 3^e couches de BRODMAN) de sorte que SPENCER pense que les assises cellulaires sub-piales sont plus menacées que les stratifications sous-jacentes et phylogénétiquement plus anciennes.

On obtient souvent qu'une faible coloration corticale par la méthode de NISSL. Sur ce fond de pâleur homogène, se dessinent

des petites zones arrondies, encore plus claires, à l'intérieur desquelles l'architecture cytologique normale est complètement détruite (DE MORSIER et MOZER; MAC KEITH et MAYER). Ces petits cercles, à peine teintés, n'occupent tout au plus qu'une ou deux couches cellulaires (FERRARO et JERVIS).

Ailleurs, toute l'épaisseur de l'écorce est attaquée. Ainsi se trouvent réalisés ces territoires de « dévastateur corticale » qui, éparpillés sans ordre précis, peuvent avoir 1 cm de long, et n'empiètent guère sur les régions saines avoisinantes, dont les sépare une frontière abrupte (FERRARO et JERVIS).

2) LE TISSU NÉVROGLIQUE réagit en proliférant. Ce processus s'intensifierait tout autour des vaisseaux (GRALNICK; DE MORSIER et MOZER). Au sein de ce manchon péri-vasculaire s'accompliraient des phénomènes de neuronophagie (DE MORSIER et MOZER). Les cellules gliales peuvent subir une transformation amiboïde et clasmatoctaire (FERRARO et JERVIS).

MAC KEITH et MAYER montrent que la macroglie prend part à cette hyperplasie gliale au niveau de la substance blanche cérébrale et cérébelleuse, des couches sub-piales et du globus pallidus. Dans cette dernière région, la prolifération cellulaire se double d'une production fibreuse exhubérante, dessinant un feutrage inextricable.

En définitive, les images histologiques que nous avons observées chez notre malade (picnose et raréfaction des neurones, accompagnées de gliose et sévissant dans les 2^e et 3^e couches de BRODMAN) sont très voisines de celles que rapporte la littérature. Nous avons aussi retrouvé, sur la face interne du lobe occipital, des foyers laminaires nécrotiques situés dans la seconde couche et qui rappellent les petites zones arrondies de renforcement lésionnel décrites par FERRARO et JERVIS, MAC KEITH et MAYER, DE MORSIER et MOZER.

III) Lésions secondaires

L'écorce cérébrale et l'étage opto-strié ne sont pas les seuls territoires neurologiques atteints. En effet :

a) AU NIVEAU DU TRONC CÉRÉBRAL.

Nous avons constaté une dépigmentation partielle avec raréfaction neuronale dans le locus niger, une gliose dans la région médiane postérieure interquadrigéminale. LEPIEN et PETERS décri-

vent une tuméfaction dégénérative de certains neurones bulbaires (olive; centres des IX°, X° et XI° nerfs craniens). MAC KEITH et MAYER voient les cellules olivaires subir un enrichissement lipidique et se ballonniser discrètement. KOBLER observe une atteinte du corps de Luys, du noyau rouge (neuronophagie), de la substantia nigra (dépigmentation et vacuolyse), du noyau oculo-moteur commun (vacuolyse), du noyau abducens, du noyau facial, du noyau dorsal du vague, des noyaux acoustiques et vestibulaires, du noyau du grand hypoglosse, du noyau du trijumeau, du noyau de Von Monakow et de la substance réticulée bulbo-protubérantielle.

b) AU NIVEAU DU CERVELET.

Nous avons noté une raréfaction discrète des cellules de Purkinje. D'après FERRARO et JERVIS, cette cellule d'abord chromatosylée, puis vacuolysée, finit par disparaître intégralement. Cependant, quoique d'une pâleur anormale, elle conserve dans l'observation de MAC KEITH et MAYER, son habituelle silhouette cytoplasmatique et nucléaire.

Rappelons que chez notre malade, la vascularisation cérébrale était anatomiquement indemne. Cependant, plusieurs auteurs (FERRARO et JERVIS; MAC KEITH et MAYER; GRALNICK; CAMMERMAYER; JANSSEN et WAALER; KASTEIN; SALM) soulignent l'importance des modifications structurales qui frappent les vaisseaux qui cheminent dans l'épaisseur du parenchyme cérébral. Les cellules endothéliales et adventitielles, qui se multiplient activement, ont un gros noyau bourré de granulations chromatiniennes surabondantes et fortement colorées. La tunique externe s'épaissit, mais, c'est surtout l'intima qui devient hypertrophique au point d'étrangler et même d'oblitérer la lumière vasculaire.

Parfois, s'organise une thrombose qui aggrave l'ischémie. Une diapédèse érythro-leucocytaire peut envahir les espaces péri-vasculaires que dissocie une transudation plasmatique. On observe également des hémorragies par rhexis. On note souvent une prolifération de capillaires néoformés. Ce sévère remaniement de l'appareil circulatoire est inconstant. Il sert de base, comme nous le verrons ultérieurement, à l'une des théories pathogéniques du C.P.H. le plus souvent évoquées.

La succession chronologique des troubles cliniques observés chez notre *malade n° 2* nous a fait penser que l'atteinte corticale était la première en date, mais, il nous est impossible de vérifier anatomiquement cette hypothèse car, le C.P.H. ayant duré 44 jours, la topographie primitive des lésions s'est considérablement étendue.

Pour cerner le point d'impact initial de l'hyperinsulinisme, il nous faut donc dresser un tableau récapitulatif des cas d'autopsie publiées, en commençant par ceux où le C.P.H. s'est terminé le plus précocement, et où la distribution première des lésions a le plus de chances d'être retrouvée.

<i>Auteurs des observations</i>	<i>Durée du C.P.H.</i>	<i>Topographie des lésions neurologiques</i>
FERRARO et JERVIS (cas III)	7 heures	Cortex. Cervelet (lésions minimales).
JANSEN et WAALER (cas V)	8 h. 30	Cortex (leucostase des petites veines frontales). Noyau caudé (veines hyperhémiques et hémorragies péri-vasculaires).
JANSEN et WAALER (cas II)	17 heures	Cortex (hémorragies sub-piales). Protubérance (hémorragies péri-vasculaires sub-épendymales).
CAMMERMAYER (retrouvé dans JANSEN et WAALER - cas I)	36 heures	Cortex. Noyau caudé. Putamen. Thalamus. Hypothalamus. Protubérance; bulbe; cervelet.
BATAILLE et BRUCHER	47 heures	Cortex. Putamen. Pallidum. Avant-mur. Noyau caudé. Thalamus (noyau ventrolatéral). Cervelet. Protubérance. Olive bulbaire.
DE MORSIER et MOZER	60 heures	Cortex. Noyaux gris centraux. Parois des ventricules latéraux. Bulbe.
MAC KEITH et MAYER	3 jours	Cortex. Cervelet. Olive. Globus pallidus (prolifération macrogliale).
JANSEN et WAALER (cas VI)	4 jours	Cortex. Ganglions basaux. Protubérance. Bulbe et cervelet (légère infiltration lymphocytaire péri-veineuse).
KOBLER	4 jours	Cortex. Noyau para-ventriculaire du thalamus. Corps de Luys. Champ de Forel. Noyau rouge. Substantia nigra. Pédoncules cérébraux. (Noyau oculo-moteur commun). Noyau abducens. Noyau facial. Noyau dorsal du vague. Noyau de Von Monakow. Noyau de l'hypoglosse. Cervelet. Olive.

<i>Auteurs des observations</i>	<i>Durée du C.P.H.</i>	<i>Topographie des lésions neurologiques</i>
FERRARO et JERVIS (cas I)	8 jours	Cortex. Ganglions basaux. Thalamus. Hypothalamus. Mésencéphale.
FERRARO et JERVIS (cas II)	10 jours	Cortex. Ganglions basaux. Thalamus. Hypothalamus. Cervelet.
GRALNICK	10 jours et 6 heures	Cortex. Cervelet.
FERRARO et JERVIS (cas IV)	11 jours	Cortex. Ganglions basaux. Thalamus. Hypothalamus.
SALM (cas IV)	11 jours	Cortex. Substantia nigra. III ^e Ventric. (Parois). Centres végétatifs (Hypothalamus ?).
JANSEN et WAALER (cas III)	20 jours	N. Dentatus (dépigmentation et neuro- nolyse). Protubérance (infil. lymphocytaire péri- vasculaire).

Les conclusions qui ressortent de l'analyse de ces 15 observations d'autopsie sont que :

- 1) le cortex est touché dans 14 cas,
- 2) l'étage opto-strié dans 10 cas,
et accessoirement,
- 3) le cervelet dans 9 cas.

L'écorce étant le territoire neurologique le plus vulnérable à l'hyperinsulinisme, il semble justifié d'y voir le début habituel des lésions.

Cette règle n'a rien d'absolu. En effet, nous avons cité une observation (cas III de JANSEN et WAALER) où, après 20 jours d'évolution du C.P.H., l'écorce était indemne, malgré une atteinte cérébelleuse et protubérantielle.

D'autre part, celles des observations où la mort est précoce, montrent que les destructions encéphaliques sont déjà diffuses au bout de quelques heures d'évolution du C.P.H., et ne permettent pas d'affirmer catégoriquement la plus grande ancienneté de l'atteinte corticale.

ETUDE ETIOLOGIQUE DU C.P.H.

Les faits précédemment rapportés soulèvent de nombreux problèmes. Le C.P.H. se voit-il fréquemment ?

Est-il favorisé par certaines circonstances ?

Quels sont les facteurs qui le déclenchent ?

Telles sont les principales questions étiologiques qu'il nous faudra résoudre.

A. — FREQUENCE DU C.P.H.

Contrairement aux neuro-psychiatres, les diabétologues ne considèrent pas le C.P.H. comme une véritable entité nosologique. Il en résulte une certaine confusion qui rend difficile une étude statistique portant sur la fréquence de C.P.H. chez le diabétique traité. C'est ainsi que SIGWALD, dans sa thèse sur l'hypoglycémie, ne fait que mentionner la possibilité d'une prolongation du coma insulinaire, en dépit d'un resucrage énergique. Il cite néanmoins trois observations où les malades ne se réveillent qu'après un certain délai, malgré la thérapeutique instituée (observation d'IVERSEN, d'HULGAARD, et de HOST).

Quant aux formes mortelles du C.P.H., elles sont généralement confondues par les diabétologues avec les cas où l'hypoglycémie aboutit d'un seul tenant à la mort sans que l'on ait pu rétablir un taux suffisant de sucre circulant.

BOWEN et BECK qui relèvent dans la littérature médicale 19 comas insuliniques mortels et SIGWALD qui en dénombre 24 ne paraissent pas faire de distinction entre :

- d'une part, les cas où l'hypoglycémie tue d'emblée,
- d'autre part, les cas où l'hypoglycémie ayant été corrigée, un syndrome irréversible lui succède, que nous avons appelé C.P.H. (Il n'est pas exclu d'ailleurs, qu'au niveau de l'encéphale, il n'existe pas de différence anatomo-pathologique).

Pour expliquer que certains diabétiques traités, après une hypoglycémie sévère et malgré le glucose intra-veineux, restent en coma et décèdent, on fait intervenir la production de lésions indélébiles du névraxe. Les décès après coma hypoglycémique ayant entraîné des destructions nerveuses définitives, sont cependant rares. Sur 16.893 décès de diabétiques survenus au New England Diaconess Hospital, MARBLE n'en retrouve que 38 cas avérés, soit 0,2 %.

Les neuro-psychiatres considèrent le C.P.H. comme une complication fréquente et bien connue de la cure de SAKEL. Au dire de KANT (qui l'obtient chez 9 de ses 61 malades), le C.P.H. menacerait 15 % des psychotiques soumis au choc insulinique. Ce pourcentage rencontre, à peu de chose près, l'approbation de plusieurs auteurs. Il est, en effet :

- de 17 % pour RIVERS et ROME, et pour RICHARD, BINZLEY et ANDERSON;
- de 21 % pour GOLDMAN.

Mais ces chiffres sont loin d'être universellement confirmés. Ainsi, les 4 cas de SPENCER proviennent d'un groupe de 146 sujets traités par l'insulinothérapie, ce qui ramène le coefficient de morbidité à 2,7 %. SHOU note que 127 sur 375 comateux, soit une proportion de 30,1 %, ne se réveillent pas après une administration de glucose.

Pour LESTER, le C.P.H. sévirait beaucoup moins souvent et n'affecterait que 25 individus d'une population de 1.173 patients répartis dans 20 centres médicaux différents, et soignés d'après la méthode de SAKEL.

B. — FACTEURS DE PREDISPOSITION

On admet volontiers que le C.P.H. ne peut se développer que sur un terrain propice. Mais on ignore quelles influences ont présidé à l'élaboration de ce terrain. Si l'on en croit LESTER, CLOUTIER, et SPENCER, le sexe, l'âge, la race et le climat n'y jouerait aucun rôle.

1) Facteurs psychiatriques

Le C.P.H. semble surtout menacer les malades mentaux, car il est peu connu des diabétologues et se voit surtout en pratique neuro-psychiatrique.

La schizophrénie, qui fut initialement la seule psychose à bénéficier de la cure de SAKEL, revendiquait autrefois la quasi-totalité des chocs insuliniques prolongés. C'est pourquoi l'on pensait que le terrain favorable à l'éclosion du C.P.H. n'était autre que l'état constitutionnel particulier des schizophrènes. On sait actuellement qu'il n'en est rien.

En effet, l'insulinothérapie est susceptible de provoquer un C.P.H., quelle que soit la nature de la psychose où on l'emploie :

- Mélancholie (SPENCER) ;
- Syndrome maniaco-dépressif ; hystérie (CLECKLEY et TEMPLETON) ;
- Psychose hallucinatoire chronique (PUECH, MORICE, THUILLIER et SIZARET).

Il nous faut signaler, à ce sujet, le précédent d'un ictus cérébral chez notre *malade n° 1*.

D'autre part, chez notre *malade n° 2*, les conditions de vie familiales, responsables d'une sous-alimentation et d'un état de misère physiologique, entretenaient peut-être un climat psychique qui, sans être pathologique, était anormal.

On sait d'ailleurs que le diabète instable se rencontre souvent chez des sujets jeunes, neurotoniques, et parfois psychopathes (BOULIN). Cependant, nos deux malades ne souffrant, à notre connaissance, d'aucune maladie mentale caractérisée, il nous est permis d'affirmer que le C.P.H. n'exige pas toujours l'existence préalable d'un syndrome psychiatrique.

Toutefois, le C.P.H. ne se manifeste que chez un faible pourcentage d'une même série de sujets traités de manière identique par l'insuline. Il nous faut donc admettre l'existence, chez certains individus, d'un terrain propice. Tout se passe comme si le C.P.H. procédait d'un substratum diathésique, qu'il nous semble prématuré de vouloir codifier rigoureusement, mais dont on commence à connaître certaines composantes qui sont :

- un aspect morphologique spécial ;
- une fragilité particulière du système hypophyso-surrénalien.

II) L'aspect morphologique

Le C.P.H. serait l'apanage :

- des longilignes hyposthéniques aux extrémités froides (EASTON) ;

- des sujets à peau mince, huileuse et dont les veines périphériques sont petites et profondes (RIVERS et ROME).

III) Fragilité du système hypophyso-surrénalien

On sait que l'association d'une insuffisance surrénalienne rend très difficile l'équilibration du diabète, l'insulinothérapie se compliquant alors d'accidents hypoglycémiques graves et fréquents.

Chez le psychotique soumis au choc de SAKEL, DELAY et CLOUTIER pensent que le C.P.H. provient d'un déficit du support hormonal de l'adaptation; en effet :

- l'insuline est un agent stressant : « Son action est non spécifique en ce sens qu'elle intéresse la plus grande partie de l'organisme » ;
- le stress insulinique déclenche donc normalement cet ensemble stéréotypé de mécanismes physiologiques que l'on appelle "General-Adaptation-Syndrom" et qui est destiné à préserver l'équilibre vital compromis.

Chez les sujets prédisposés, ces automatismes de défense contre les agressions non spécifiques sont affaiblis, ce qui permet le développement du C.P.H. lors d'un surdosage insulinique.

Ces affirmations se démontrent facilement. En effet, le *General-Adaptation-Syndrom* comporte :

a) Tout d'abord, une surproduction d'adrénaline. Or, il est maintenant acquis, depuis les travaux de CANON, BLISS et MAC IVA, qu'une telle sécrétion est mise en jeu lors d'une hypoglycémie sévère. On a même été jusqu'à considérer plusieurs symptômes du choc insulinique (dont la tachycardie, la mydriase et le tremblement) comme les signes de l'hyperadrénalinémie concomitante (ABE et KUGELMAN).

b) Puis, une intense stimulation du système hypophyso-surrénalien.

De nombreux arguments en faveur de l'actionnement de cet axe endocrinien pendant l'hypoglycémie ont été colligés par DELAY et CLOUTIER. Signalons au passage :

- le dénuement lipidique du cortex surrénalien dans un cas d'autopsie de JANSEN et WAALER;
- l'existence de modifications histologiques dans le sens d'une hyperactivité de l'hypophyse antérieure et de la cortico-

surrénale, mise en évidence par l'expérimentation animale (SCHMID);

- l'augmentation légère des corticoïdes urinaires au début du traitement insulinique (ALTSCHULT et PARKHUST).

L'étude de BILLET et Coll., qui porte sur environ 10.000 comas insuliniques, prouve qu'une cure de 50 comas insuliniques engendre un *General-Adaptation-Syndrom*. Ces auteurs ont étudié la séméiologie humorale et clinique de la cure et ont montré que l'organisme faisait face à cette agression par la mise en jeu de son système hypophyso-surrénalien.

Ils ont pu mettre en évidence, à côté de l'action spécifique de l'insuline, l'activation du système de défense de l'organisme. C'est ainsi qu'ils ont démontré la sécrétion de minéralo-cortico-stéroïdes par l'hypokaliémie, l'hypernatrémie, la rétention hydrique péricellulaire, l'hypertension artérielle, l'augmentation de la vitesse de sédimentation.

Dans une deuxième phase qui correspond à la quatrième heure du coma insulinique, ils ont prouvé la sécrétion des gluco-cortico-stéroïdes par l'hyperglycémie, l'hyperkaliémie, l'éosinopénie, la polynucléose, le ralentissement de la vitesse de sédimentation, l'augmentation des 17-céto-stéroïdes urinaires.

On peut donc conclure que l'insuline, agent stressant, provoque un *General-Adaptation-Syndrom*.

L'efficacité de l'auto-protection contre ce stress hypoglycémiant dépend donc essentiellement de l'intégrité du cortex surrénalien : MARANON constate qu'il suffit de 5 unités d'insuline pour plonger un addisonien avéré dans un coma convulsif mortel.

L'instabilité médullo-surrénalienne joue probablement aussi un rôle très appréciable.

Le C.P.H. résulterait donc d'une faillite des mécanismes adaptatifs normaux. Le terrain qui lui est propice, ne serait qu'un hypocorticisme constitutionnel (qui affecterait l'ensemble des schizophrènes selon PINCUS et HOAGLAND).

Pour GOLDMAN, cet hypocorticisme latent se révèle au cours du C.P.H. par l'apparition d'une hypochlorémie et d'une hémococoncentration. En faveur du déficit surrénalien, GOLDMAN cite encore :

- la mélanodermie de l'un de ses 23 sujets;
- l'action thérapeutique remarquable des corticoïdes, quand on leur adjoint du sérum chloruré-sodé isotonique en perfusion, et quand ils sont prescrits dans l'heure même qui suit le début du C.P.H.

D'autre part, il existait peut-être chez notre *malade n° 2*, dont les cellules hypophysaires basophiles semblaient discrètement raréfiées, une insuffisance quantitative de la sécrétion d'A.C.T.H.

IV) Conclusion

En conclusion, on peut donc penser que le C.P.H. dépend essentiellement d'un affaiblissement de certains mécanismes endocriniens diabétogènes, parmi lesquels il faut citer :

- la néoglycogénèse surrénalienne,
- et peut-être :
- l'action hyperglycémiant de la thyroïde qui, chez notre *malade n° 2*, montrait à l'examen microscopique post-mortem, des vésicules hypofonctionnelles.

Ce problème présente un intérêt pratique. En effet, la connaissance, chez un individu donné, d'une prédisposition constitutionnelle au C.P.H., doit inciter à mettre en jeu, le plus vite possible et sitôt que le choc insulinaire est suspect de prolongation, la thérapeutique d'urgence que nous exposerons ultérieurement.

Il importe donc de connaître, non seulement les caractères (décrits plus haut) du terrain propice au C.P.H., mais encore les réactions particulières qu'il est susceptible d'entraîner.

Or, le déficit des antagonistes hormonaux de l'insuline est généralement infra-clinique. La diathèse est donc silencieuse et ne se dévoile qu'à l'occasion d'une hyperinsulinémie. L'organisme prédisposé se comporte alors d'une façon singulière qui trahit son aptitude au C.P.H. Les convulsions, l'hypothermie sont plus marquées que d'habitude; l'inconscience se dissipe plus lentement, malgré le resucrage.

Ces réactions inhabituelles ne traduisent pas l'imminence du C.P.H. Elles ne font que témoigner d'une hypersensibilité individuelle à l'insuline et ne sont que les signes avertisseurs d'un C.P.H. probable mais non immédiat.

Quand il survient, le C.P.H. est fréquemment précédé d'un ensemble de symptômes qui, contemporains de la phase d'hypoglycémie, permettent de pronostiquer, avant toutes tentatives thérapeutiques, l'inefficience du resucrage. Ces prodromes sont très variés :

- Hypersudation (KANT).
- Hyporéflexie (KANT).
- Epilepsie (ABELY et FEUILLET).

- Agitation motrice sévère (GOLDMAN).
- Collapsus cardio-vasculaire (LESTER).
- Hyperpnée (GOLDMAN).
- Dyspnée asthmatiforme (LESTER).
- Rash érythémateux (LESTER).

L'asthme et l'exanthème évoquent une allergie à l'insuline. Mais nous pensons que ces phénomènes sont dus aux protéines caractéristiques de l'origine de l'insuline et n'exercent qu'une action contingente.

C. — CAUSES DETERMINANTES DU C.P.H.

I) Rôle de l'insuline

Le C.P.H. résultant surtout de lésions encéphaliques, on s'est posé la question de savoir si ces lésions ne provenaient pas d'une intervention directe de l'insuline qui agirait sur le système nerveux à la manière d'un toxique.

Pour SPENCER, qui analyse 83 cas publiés de C.P.H. compliquant la cure de SAKEL, la dose provocatrice serait de 80 à 90 unités d'insuline. Elle varie, pour les 38 sujets étudiés par RIVERS et ROME (et qui avaient antérieurement reçu 275 à 10.685 unités) entre 55 et 400 unités d'insuline.

En faveur d'une action toxique de l'insuline, s'inscrivent les rares observations de diabétiques où les accidents ont éclaté alors même que la glycémie était normale (BORNSTEIN et HOLM; UMBER et ROSENBERG). Il est cependant possible d'incriminer en pareil cas :

- soit une chute passagère, passée inaperçue de la glycémie;
- soit le fait que le sujet diabétique, accoutumé à vivre avec une glycémie élevée, ne s'accommode pas d'une glycémie normale.

YANNET et IANUCI entreprennent de démontrer l'action toxique de l'insuline en soumettant à un hyperinsulinisme massif huit chats anesthésiés au penthobarbital sodique. Un seul survit. Tous les autres meurent. Avec une posologie moins énergique, il ne compte aucun décès. Un seul des six animaux du deuxième lot conserve des séquelles neurologiques graves.

Il est logique d'en conclure qu'après une administration modérée d'insuline, la récupération est la règle. Mais il est abusif d'en

déduire que l'insuline attaque directement le tissu nerveux, sans qu'intervienne l'hypoglycémie, d'autant plus que, lorsque la glycémie est maintenue à son niveau normal par des perfusions concomitantes de dextrose (ainsi qu'il est rapporté dans la même série d'expériences), aucune anomalie ne se manifeste.

Les arguments en faveur d'une action toxique de l'insuline sont donc discutables. C'est pourquoi nous estimons que le C.P.H. est effectivement provoqué par l'abaissement de la glycémie.

II) Rôle de l'hypoglycémie

Elle agirait essentiellement en provoquant une *anoxie intracellulaire*.

En effet, la majeure partie de l'énergie nécessaire au fonctionnement du tissu cérébral, est fournie par le catabolisme des glucides. Or, pendant l'hypoglycémie, le sang carotidien ne véhicule plus une quantité suffisante de sucre. Aussi, le cerveau subit-il une sorte d'asphyxie, *car privé de combustibles hydro-carbonés, il ne peut consommer l'oxygène apporté par le sang.*

En effet, le sucre est indispensable à l'activité métabolique normale du névraxe. En introduisant des fragments de tissu nerveux, qu'il prélève sur des animaux de laboratoire, dans le liquide de RINGER contenu dans le récipient d'un manomètre de BARCROFT, HOLMES constate :

- que l'oxygénation corticale est de loin la plus intense. Chez le lapin, elle est de l'ordre de 1.200 mm³ d'O₂/gramme/heure, alors que les cordons blancs médullaires n'utilisent que 200 à 300 mm³/gramme/heure, consommation qui est à peine supérieure à celle des nerfs périphériques;
- que l'oxygénation corticale est puissamment stimulée par l'adjonction de sucre au liquide de RINGER. Il suffit de 25 % de glucose pour la doubler au bout de trois heures;
- que ce surplus d'oxygène sert à convertir le glucose en acide lactique;
- *que l'oxygénation corticale diminue chez l'animal insuliné.*

D'après OLMSTED et LOGAN, c'est parce qu'elle produit une anoxie que l'hypoglycémie détruit les centres nerveux. En effet, le sang carotidien d'un chat soumis à des injections d'insuline, prendrait « un aspect noir et veineux ». Le développement de cette coloration anormale serait proportionnel à l'abaissement de la glycémie, de sorte que, pour déterminer le seuil des convulsions insuliniques, il

suffirait presque d'évaluer le degré d'assombrissement du sang artériel. Il existerait d'ailleurs, chez le chat comme chez le lapin, une ressemblance frappante entre les symptômes de l'hypoglycémie et ceux de l'asphyxie par ligature de la trachée.

Chez l'homme, la ponction de la jugulaire interne, mise au point par MYERSON, HALLORAN et HIRSCH, permet d'explorer la circulation du cerveau, et par là même, d'approcher certains de ses mécanismes nutritionnels. D'après LENNOX, le Quotient Respiratoire Cérébrale (calculé par la méthode de DOISY et BECKMAN, qui consiste à diviser l'enrichissement en CO_2 du sang veineux efférent par l'appauvrissement en O_2 du sang artériel afférent) serait voisin de l'unité (0,95), ce qui prouve que l'encéphale se nourrit essentiellement d'hydrates de carbone.

Selon DAMESHEK, MYERSON et STEPHENSON, le cerveau consomme beaucoup moins de glucides au cours de l'hypoglycémie, surtout quand celle-ci s'accompagne de troubles cliniques sévères. Ainsi, chez 5 sujets, l'excédent carotidojugulaire en glucose (que l'on peut considérer comme la quantité de glucose sanguin consommée par le cerveau) qui était initialement de 10,4 mg/100 cm^3 , est réduit presque de moitié après insuline, et tombe à 5,8 mg/100 cm^3 .

Il en va de même pour l'oxygène. En traversant le cerveau, 100 cm^3 de sang abandonne 6,4 Vol. de ce gaz, quantité qui diminue de 37 % lorsque le choc est sévère, de 16,4 % lorsqu'il est modéré, et seulement de 11,2 % lorsqu'il est léger. Donc, plus l'état du sujet est alarmant, moins la substance nerveuse intra-cranienne puise d'oxygène sanguin.

D'autres auteurs (HIMWICH, BOWMAN, WORTIZ et FAZEKA) aboutissent, avec un protocole expérimental identique, à des résultats semblables. Ils en tirent les conclusions suivantes : *Le cerveau n'oxyde pratiquement que les seuls hydrates de carbone qui lui sont fournis par la circulation sanguine. En l'absence de cet indispensable carburant, le métabolisme cérébral décroît. Mais l'oxygène drainé par la carotide vers le cerveau, n'y trouvant plus d'emploi, s'y accumule. Aussi, ne peut-on parler d'anoxie cérébrale, au sens strict du terme, au cours de l'hypoglycémie.*

D'autre part, du point de vue électro-encéphalo-graphique, nous avons constaté, une absence de courant qui, au cours du C.P.H., peut être comparée à celle d'un coma par intoxication au butane suivi dans le Service du Docteur BARRÉ : il s'agissait d'une anoxie pure dont la curabilité autorise, lors d'un C.P.H., la conservation d'un certain espoir, même quand on enregistre un tracé pratiquement plat.

Mais l'asphyxie glucopénique des neurones encéphaliques est généralement réversible. En effet, la majorité des comas hypoglycémiques cèdent au resucrage. L'apparition du C.P.H. semble donc conditionnée par certains facteurs qui sont :

- soit une chute excessive de la glycémie;
- soit une hypoglycémie de longue durée;
- soit une perte de connaissance d'une grande profondeur.

a) EFFET DE L'ABAISSMENT DE LA GLYCÉMIE

Un effondrement sévère de la glycémie serait indispensable pour qu'apparaissent le C.P.H. Chez notre *malade n° 2*, l'hypoglycémie était, en effet, d'une extrême intensité (0,10 gramme/litre).

Cependant, l'importance de ce facteur dans la genèse du C.P.H. est tenue en suspicion par de nombreux auteurs. CLOUTIER rappelle que MALAMUD obtient des C.P.H. mortels au bout de 60 à 75 heures, chez des sujets recevant 30 à 50 unités d'insuline par jour, avec une quantité correspondante de glucose per os.

Il est intéressant de noter, à ce propos, que l'enfant et le nourrisson supportent très facilement des chiffres très bas de glycémie.

b) EFFET DE LA DURÉE DE L'HYPOGLYCÉMIE

Serait-ce la prolongation excessive de l'hypoglycémie (qui, chez notre *malade n° 2* persista pendant une partie de la nuit du 10 octobre et presque toute la matinée du 11 octobre) qui engendre le C.P.H. ? On peut penser, en effet, qu'une hypoglycémie de courte durée n'entraîne qu'un trouble fonctionnel et réversible, mais qu'en la laissant subsister, on lui donne le temps de constituer un trouble lésionnel et définitif. C'est pourquoi WORTIS et LAMBERT recommandent de ne pas prolonger le choc de SAKEL au-delà d'une heure ou d'une heure et demie.

Pourtant, les 225 sujets de RIVERS et ROME furent tous maintenus en état de coma hypoglycémique pendant deux heures seulement, 17 % d'entre eux présentèrent un C.P.H.

c) EFFET DE LA PROFONDEUR DU COMA HYPOGLYCÉMIQUE

On suppose parfois que plus le coma hypoglycémique est profond, plus il est difficile de provoquer le réveil par le resucrage. Contre cette hypothèse, on peut citer l'étude de SPENCER qui voit s'installer un C.P.H. après un coma hypoglycémique vigile (sopor) chez 4 de ses malades.

III) Rôle de l'hypokaliémie

Elle existe. Nous l'avons chiffrée à 75 mg chez notre *malade n° 2*.

Beaucoup d'auteurs admettent que le C.P.H. résulte, en grande partie, de cette hypokaliémie. Parmi les arguments qu'ils font valoir, le principal est l'action curatrice remarquable du chlorure de potassium, signalée dans quelques observations de C.P.H. En effet :

— D'entre toutes les thérapeutiques utilisées pour juguler le coma hypoglycémique présenté par le malade de VAILHE et CAMELIN, seul le chlorure de potassium amorça, à chacune de ses injections, une nette reprise de l'extéroceptivité : ouverture des paupières, réapparition des réflexes de défense, etc...

— De même, les deux sujets qu'étudient STARK et BARRERA font un coma hypoglycémique qui résiste au resucrage intra-veineux, et ne recouvrent définitivement la conscience qu'après administration de chlorure de potassium.

Ainsi, l'administration de ClK détermine parfois une résurgence partielle et temporaire (VAILHE et CAMELIN) ou définitive (STARK) du fonctionnement cortical. Il nous faut donc supposer que, pendant le C.P.H., sévit un état kalioprive responsable en partie de la perte de connaissance, ou tout du moins, de sa prolongation après resucrage.

D'autre part, pour démontrer le rôle de la kaliopénie dans la genèse du C.P.H., STARK et BARRERA proposent de nombreux faits, dont les plus probants seraient :

- l'intervention du potassium dans la médiation cholinergique de l'influx nerveux (VOGT, BROWN et FELDBERG);
- la fixation par le système nerveux central et non par le tissu musculaire, du potassium utilisé dans le traitement de la paralysie familiale périodique (PUDENZ et Coll.).

Mes ces données ne constituent qu'un faisceau d'arguments de présomption.

Il reste à préciser l'origine exacte de l'hypokaliémie post-hypoglycémique. Il semblerait que, chez notre malade, cette hypokaliémie ne soit constituée en trois étapes successives, qui sont chronologiquement :

- a) la période d'acido-cétose d'alarme;
- b) le coma diabétique;
- c) le surdosage insulinique.

a) PÉRIODE D'ALARME

On sait, en effet, que, dès la période préparatoire du coma diabétique, le capital potassique de l'organisme est largement entamé. La preuve en est donnée par les travaux expérimentaux d'ARCHLEY (et coll.) qui sevrâ d'insuline, pendant 4 jours, un diabétique consentant. Ce dernier se mit à perdre, par la voie rénale, une grande abondance d'anions (en particulier du phosphore) et cations (en particulier du potassium).

Cependant, le potassium éliminé pendant l'acido-cétose d'alarme, provient presque uniquement du milieu intra-cellulaire, car le taux de la potassémie ne s'abaisse pas encore à ce stade.

On explique généralement cette déperdition du potassium cellulaire par l'acidose qui pourrait agir de deux façons :

- d'une part, l'organisme sacrifierait des bases pour permettre l'élimination des acides cétoniques par le rein;
- d'autre part, les valences des anions cellulaires (protéines et phosphates) diminuent sous l'effet de l'acidose sanguine et ne retiennent plus les ions K qui passent dans le secteur intra-vasculaire et sont excrétés par le rein.

Par ailleurs, comme le fait remarquer MACH, tout état insulino-prive implique un accroissement de la gluconéogénèse. Aussi, la dégradation des protides tissulaires (dont le métabolisme est dévié au bénéfice des glucides), produit une libération du potassium, qui passe dans le compartiment extra-cellulaire.

b) COMA DIABÉTIQUE

Quand survient le coma diabétique, on constate qu'avant le traitement insulinique, la kaliémie demeure inchangée, ou ne fait que s'abaisser discrètement. Il arrive aussi qu'elle augmente, malgré l'importance de la kaliurie. Cette éventualité paradoxale est rencontrée par de nombreux auteurs. Ainsi, pendant le coma diabétique, DANOWSKY note une hyperkaliémie dans 2 cas sur 6. Le taux du potassium sanguin se situe :

- entre 5,3 et 10,3 meq./litre pour MARTIN et WERTMAN;
- au-dessus de 6 meq./litre chez 4 des 9 malades de NICHOLS;
- mais ne dépasse pas 5,6 meq./litre chez les 10 sujets du groupe N° 1 de SELDIN et TARAIL.

Cette hyperkaliémie est incompréhensible, étant donnée la fuite urinaire des ions K. On l'explique par le transvasement du potassium intra-cellulaire vers le secteur extra-cellulaire, et par l'hémoconcentration du coma diabétique.

c) SURDOSAGE INSULINIQUE

Quand on procède au traitement de l'acido-cétose, la kaliémie s'abaisse pratiquement toujours. En effet :

- d'une part, la brusque expansion du secteur plasmatique, provoquée par la réhydratation, est un facteur d'hémodilution qui favorise l'hypokaliémie;
- d'autre part, sous l'influence anabolisante de l'insuline, les réserves tissulaires se reconstituent. Le potassium est donc redistribué, mais cette fois-ci, au profit de la cellule. Or, du fait de la kaliurie, l'organisme dispose d'une trop faible quantité de potassium pour subvenir aux besoins de ses différents secteurs hydriques. Aussi, la potassémie s'effondre-t-elle.

L'insulinothérapie provoque donc une hypokaliémie. Ce phénomène connu de longue date, était déjà signalé par HARROP et BENEDICT en 1924, ce qui n'empêche pas que ses rouages intimes nous échappent encore.

Chez l'animal insuliné, les phosphates disparaissent du plasma sanguin en même temps que le potassium (STANLEY E. KERR). Il semblerait que ces deux électrolytes soient fixés par la cellule hépatique. En effet, W.O. FENN les voit se déposer avec le glucose dans le foie, et pense qu'au niveau de l'hépatocyte, le premier stade de la glucogénèse est la formation d'une hexosephosphate de potassium.

Mais quel qu'en soit le mécanisme, l'hypokaliémie post-insulinique est susceptible de produire de nombreux accidents, comme d'interrompre le relais synaptique myo-neural, réalisant ainsi un syndrome très proche de l'intoxication par les curarisants, et dont la gravité provient de la précocité de la déconnexion phrénico-diaphragmatique (HOLLER; NICHOLSON et BRANNING).

Faut-il aussi ranger le C.P.H. parmi les accidents de l'hypokaliémie ? Rappelons pour conclure, qu'en faveur d'une telle hypothèse, s'inscrit l'action remarquable des sels de potasse chez le comateux post-hypoglycémique (CLECKLEY et TEMPLETON; STARK et BARRERA; VAILHE et CAMELIN).

IV) Rôle de l'hypochlorémie

Pour interrompre le C.P.H., SEGGIARÒ et MACHADO se bornent à rétablir les chiffres normaux de la chloro-natrémie (« *sans besoin d'appliquer des hydrates de carbone* »). Il semble donc qu'un déficit salin, qu'il suffit de corriger pour obtenir le réveil, soit en partie responsable de la prolongation du coma insulinaire.

En effet, le C.P.H. s'accompagne fréquemment d'une hypochlorémie, comme l'atteste notre *observation n° 1* (1,84 g), ainsi que celles de FREED et SAXE, de GOLDMAN, de KANT, et de WRIGHT. Selon l'hypothèse de GOLDMAN, cette hypochlorémie ne serait que le reflet d'un hypocorticisme latent, substratum diathésique du C.P.H. Elle s'explique, pour KANT, par l'abondante sudation et l'augmentation de la production du suc gastrique qui suivent l'injection d'insuline.

D'ailleurs, nos lectures ne nous ont pas permis de retrouver des observations de C.P.H. comportant une hyperchlorémie.

V) Rôle de l'œdème cérébral

Il est possible dans certains cas, d'attribuer le C.P.H. à l'œdème cérébral. Il existe, en effet, de nombreux arguments anatomiques, cliniques et même expérimentaux, en faveur d'une accumulation excessive de liquide dans le parenchyme cérébral au cours du coma insulinaire habituel ou prolongé.

a) PREUVES ANATOMIQUES

A l'autopsie d'un cas mortel de C.P.H., GRALNICK découvre un œdème cérébral massif, estompant les sillons corticaux, dont le lit se comble et s'efface.

BOWEN et BECK dressent une longue liste d'observations semblables.

b) PREUVES CLINIQUES

D'après COSSA, BOUGEANT et CARLOTTI, pendant le choc de SAKEL, l'ensemble de l'arbre artériel devient hypotendu, sauf l'artère centrale de la rétine dont la pression diastolique atteint le double de sa valeur normale. Il faut donc admettre que les parois de ce vaisseau sont fortement comprimées, ainsi que les autres organes intracrâniens, par le tissu cérébral œdématié.

D'autre part, ces mêmes auteurs enregistrent, dans la moitié des comas insuliniques, une chute de la tension du liquide céphalo-rachidien. Or, la discordance entre la tonométrie vasculaire rétinienne (qui s'élève) et la manométrie rachidienne (qui s'abaisse) ne s'observe que dans deux circonstances : quand un blocage ventriculaire vient obstruer le trou occipital; et, quand l'hypertension intra-cranienne relève d'un œdème cérébral sans accumulation de liquide libre. C'est évidemment le second mécanisme qui est en cause ici.

La trépanation (qui permet l'inspection du cortex et la ponction du ventricule) montre que l'œdème cérébral s'associe très souvent à un collapsus épendymo-sous-arachnoïdien (PUECH, MORICE, THUILLIER et SIZARET). A titre d'exemple, nous reproduisons le compte rendu opératoire de l'observation de DELAY, PUECH, VERDEAUX et BRION :

« Les ventricules sont ponctionnés des deux côtés; il ne s'écoule aucun liquide, sauf un peu de sang rosé du côté droit. L'air injecté de ce côté pénètre sans effort. Pour plus de sécurité, on regonfle les ventricules des deux côtés et on injecte 20 cm³ d'air par la droite; le cerveau se retend; le cervau exploré des deux côtés après incision de la dure-mère, a un aspect œdémateux, gélatineux, bien qu'il s'agisse d'une hypotension accusée (le cerveau était à 1,5 cm de la paroi). D'autre part, il s'écoule quelques centimètres cubes de liquide séreux cortical. Hémostase; fermeture. Il s'agit donc d'une *hypotension intra-cranienne accusée, avec œdème cérébral manifeste, mais léger.* »

c) PREUVES EXPÉRIMENTALES

14 lapins sont soumis à des doses croissantes d'insuline et sacrifiés (Cossa et Coll.). Les lésions observées sont proportionnelles à la dose injectée. Au début, les gaines de VIRCHOW-ROBIN se fendillent et finissent par s'ouvrir complètement. Mais l'œdème :

- n'apparaît qu'à partir de 2 unités/kg, d'abord autour des neurones, puis dans tout le parenchyme;
- à 4 unités/kg, fuse « en étoiles » qui confèrent au tissu nerveux un aspect « en éponge », alors que les gaines, imbibées et dilatées, écrasent les vaisseaux devenus congestifs, et que des hémorragies se manifestent « sous-piales au cerveau, sous-piales et interstitielles au cervelet ».

On retrouve de la tigrolyse, de la satellocytose et de la neuronophagie.

VI) Rôle des troubles vasculaires

L'ischémie cérébrale est souvent rendue responsable du C.P.H. Cette hypothèse se fonde en grande partie sur des constatations nécropsiques. En effet :

- dans un certain nombre de cas, l'autopsie montre que les vaisseaux qui irriguent le cerveau sont détériorés. L'intima s'hypertrophie au point de réduire, et même d'effacer la lumière vasculaire;
- d'autre part, plus un territoire neurologique contient de vaisseaux oblitérés et plus les neurones y sont décimés (FERRARO et JERVIS; GRALNICK, etc...).

Mais parfois l'autopsie ne retrouve aucune transformation structurale des vaisseaux cérébraux. On pense alors que l'ischémie provient d'une vaso-constriction, phénomène purement fonctionnel dont il ne subsiste aucune trace sur les pièces nécropsiques. C'est l'hypothèse à laquelle se rattachent STIEF et TOKAY pour expliquer les lésions cérébrales qu'ils obtiennent chez le chien par des injections d'insuline.

Chez notre *malade n° 2*, malgré l'intégrité anatomique du réseau circulatoire cérébral, certaines images histopathologiques du cerveau font penser à des petits foyers d'apoplexie. Il s'agit des zones de nécrose focale, bordées d'une double ceinture d'éléments névrogliques et localisées sur la face interne du lobe occipital.

Cependant, l'oblitération des vaisseaux cérébraux, qu'elle soit lésionnelle ou fonctionnelle, devrait réaliser une augmentation de la résistance au passage de la circulation sanguine. Autrement dit, l'ischémie des territoires neurologiques situés en aval des vaisseaux lésés ou spasmés, devrait s'accompagner d'une hypertension artérielle en amont. Or, YANNET et IANNUCI montrent que, pendant l'hypoglycémie, la tension intra-carotidienne du chat anesthésié ne varie pratiquement pas.

PRONOSTIC DU C.P.H.

A. — PRONOSTIC IMMEDIAT

Le pronostic immédiat du C.P.H. est sombre. La mort est toujours possible quand se manifeste :

- soit une broncho-pneumonie; soit un œdème aigu du poumon (CLOUTIER);
- soit un collapsus cardio-vasculaire (LESTER; CLOUTIER).

L'examen macroscopique du poumon de notre *malade n° 2* montre un aspect d'œdème subaigu, diffus, prédominant aux bases, avec dilatation des petites bronches du lobe supérieur droit. On trouve au microscope des lésions d'alvéolite, à la fois exsudatives et transudatives.

Il est cependant impossible de déterminer rigoureusement le pourcentage global des cas mortels, étant donné que la totalité des observations de C.P.H. n'a certainement pas été publiée. Nous nous bornerons donc à établir un coefficient approximatif de mortalité, en nous basant sur sept études qui fournissent chacune un nombre exact de décès frappant un groupe suffisamment important de sujets :

	Nombre de décès	Nombre total de sujets	%
MAC KEITH et MAYER	1	75	1,33
RIVERS et ROME	2	38	5
LESTER	4	25	16
GOLDMAN	0	23	0
RICHARD, BINZLEY et ANDERSON	1	11	9
KANT	0	9	0
SALM	1	4	25
<i>Chiffres globaux approximatifs :</i>	9	185	4,8

B. — PRONOSTIC LOINTAIN

Le pronostic lointain du C.P.H. est grevé de séquelles psychiques importantes, mais transitoires :

- Confusion;
- Ataxie (GOLDMAN);
- Désorientation temporo-spatiale (LESTER; FREED et SAXE; RICHARD, BINZLEY et ANDERSON);
- Troubles de la mémoire (LESTER; KANT; FREED et SAXE; RICHARD, BINZLEY et ANDERSON);
- Aphasie (KANT; RICHARD, BINZLEY et ANDERSON);
- Apraxie; catatonie (KANT);
- Tendance à l'écholalie; stupidité; énurésie (FREED et SAXE);
- Négativisme et catatonie, suivies de jovialité et de fabulation (*Cas n° 2* de HORWITZ, BLALOCK et HARRIS);
- Démence aiguë (SEGGIARO et MACHADO);
- Grande arriération mentale : face inexpressive; bave coulant aux commissures; hargne opposée à la moindre tentative d'examen; absence de contrôle sphinctérien (*Cas n° 2* de DELAY, CLOUTIER, LAINÉ et SCHMITZ).

Ces troubles sont voués à une intégrale disparition dont l'échéance est plus ou moins différée. Le psychisme du deuxième des trois sujets étudiés par HORWITZ, BLALOCK et HARRIS, demeura traumatisé pendant six mois.

Les complications psychiatriques du C.P.H. peuvent s'accompagner d'un syndrome neurologique, qui fut particulièrement intense chez le *malade n° 2* de DELAY, CLOUTIER, LAINÉ et SCHMITZ :

« Dès, après le coma post-hypoglycémique, il y a rigidité de décérébration, et au bout de deux mois, le tableau est le suivant : hypertonie généralisée, la malade est recroquevillée sur elle-même et adopte la position fœtale, les cuisses pliées sur le bassin, jambes fléchies sur les cuisses, avant-bras en flexion sur les bras, masque facial figé dans une expression hébétée... Aux membres supérieurs : l'extension forcée de l'avant-bras fait apparaître une tendance au phénomène de la roue dentée; les réflexes bicipital, tricipital, stylo-radial sont exagérés. Aux membres inférieurs, il y a contracture en flexion. Les réflexes rotulien et achilléen sont vifs, le cutané plantaire est indifférent. La malade réagit violemment à toute excitation cutanée. »

Parfois même, à la suite du C.P.H., la balance énergétique est déséquilibrée, et la mise en stock l'emporte de beaucoup sur les dépenses, comme en témoigne cette observation de BRINGAS NUNEZ, citée par SEGGIARO et MACHADO, où le poids, qui était au départ de 56 kg, avait atteint 150 kg au bout d'un an.

On voit donc qu'en définitive, le C.P.H. est une affection grave, parfois mortelle, et susceptible de détériorer longtemps le caractère, l'intellect et les automatisme neurologiques.

TRAITEMENT DU C.P.H.

— I —

La première question qui se pose devant un coma insulinique qui ne réagit pas au *resucrage*, est de savoir s'il faut poursuivre les injections de sérum glucosé hypertonique. L'hémoconcentration qui résulte d'une telle médication, produit, en effet, une augmentation de l'attraction osmotique du plasma sanguin qui, selon les cas, peut être bénéfique ou dangereuse.

A ce sujet, nous mentionnerons les travaux de RIVERS et ROME qui, pour combattre l'œdème cérébral, recommandent le sérum saccharosé hypertonique et le plasma liophile concentré. Cette attitude se fonde sur l'expérimentation animale de DRABKIN, RAVDIN et SILKRET : chez le chien largement insuliné, on voit s'installer une hypertension du liquide céphalo-rachidien, et les convulsions sont temporairement arrêtées par l'injection intra-veineuse d'un soluté hypertonique.

SEGGIARO et MACHADO conseillent aussi d'utiliser les méthodes de déshydratation tissulaire. Mais, si après deux ou trois essais, ils n'obtiennent pas de résultats, ils pensent alors être en présence d'un état lésionnel dans lequel l'œdème n'existe probablement plus, et considèrent comme dangereuse la poursuite des injections de solutés hypertoniques (saccharose; sulfate de magnésie ou simplement sérum glucosé), qui risqueraient de créer la situation inverse, c'est-à-dire l'état d'hypotension intra-cranienne dont il faudra soupçonner l'existence devant :

- une baisse de la tension artérielle systolique et un pincement de la différentielle; (nous avons, en effet, constaté un certain parallélisme entre les variations respectives des manométries artérielle maxima et céphalo-rachidienne;
- des crises convulsives répétées, mais surtout déclenchées par les injections intra-veineuses de solutions hyper-concentrées (DELAY et Coll.).

Quand survient l'un quelconque de ces signes prémonitoires, il faut systématiquement tenter de faire la preuve du collapsus

cérébro-spinal, en pratiquant une ponction lombaire. Le diagnostic de certitude étant établi de la sorte, le seul traitement que l'on puisse opposer à cette redoutable complication, est le regonflage gazeux ou liquide des espaces épendymaires et sous-arachnoïdiens.

Ainsi, l'apport intempestif de sucre concentré peut être néfaste au cours du C.P.H. Parmi les autres manœuvres hyperglycémiantes que l'on pourrait tenter, les injections d'adrénaline sont formellement contre-indiquées par HORWITZ et coll., parce qu'elles provoquent une aggravation de tous les symptômes neurologiques, et plus particulièrement des convulsions.

— II —

Aussi, quand le resucrage est inefficace, au lieu de s'obstiner dans une voie thérapeutique qui peut être nuisible, on suspectera tout d'abord l'existence d'une *hypokaliémie* et l'on prescrira du chlorure de potassium per os (2 g toutes les deux heures) ou intra-veineux (1 g en 20 minutes, renouvelable), qui produit parfois des résultats spectaculaires (STARK et BARRERA).

— III —

GOLDMAN préconise l'utilisation des corticoïdes associés à des perfusions de sérum physiologiques. Si ce traitement est institué dans l'heure qui suit le début de la réaction post-hypoglycémique, on assiste à une disparition de l'agitation motrice et de la dyspnée au bout de 20 minutes. Puis la fièvre tombe et le malade peut s'alimenter trois heures plus tard. C'est ainsi que GOLDMAN ne compte aucun décès sur 23 cas de C.P.H. soignés de la sorte.

— IV —

SEGGIARO et MACHADO attribuent une importance primordiale à la déchloruration qui sévit au cours du C.P.H., et proposent l'adjonction de *solutions salines par voie buccale* aux solutions hypertoniques intra-veineuses à l'aide desquelles on s'efforce de réduire l'œdème cérébral.

On voit donc, en définitive, que pour essayer de juguler le C.P.H., nous disposons d'un arsenal thérapeutique d'urgence assez varié, mais dont l'efficacité n'est malheureusement pas toujours vérifiée.

CONCLUSIONS

I. — Le C.P.H. se distingue nettement du coma insulinaire habituel par sa prolongation après le retour de la glycémie à un taux normal ou élevé.

II. — Il survient plus souvent en pratique psychiatrique au cours de la cure de SAKEL.

III. — Il s'observe aussi dans le traitement du diabète simple ou acidosique comme le montrent nos deux observations.

IV. — En pareil cas, on peut incriminer :

- soit un surdosage insulinaire;
- soit une variation de l'acidose ou de la demande en insuline de l'organisme (en cas d'une défervescence brusque);
- soit une instabilité du diabète lui-même où entre très probablement une labilité particulière du système antagoniste de l'insuline cortico et médullo-surrénalien.

V. — Des éléments biologiques autres que la glycémie semblent essentiels :

- l'hypochlorémie;
- l'hypokaliémie;
- l'hypotonie du liquide céphalo-rachidien d'origine osmotique.

VI. — Les lésions cérébrales sont diffuses et précoces. Elles semblent débiter au niveau de l'écorce et s'étendre secondairement aux étages sous-jacents, parmi lesquels les noyaux gris centraux sont le plus souvent atteints.

VII. — Le pronostic global de mortalité se situe au voisinage de 5 %.

VIII. — Le traitement doit être urgent, mais prudent et multiple : dès après le resucrage, facile à obtenir et qui ne doit pas être trop poussé (théoriquement, il suffit de 6 grammes de glucose pour ramener la glycémie au-dessus du gramme); il faudra, si le malade ne se réveille pas, administrer :

- des sels de potasse,
 - du ClNa ,
 - des corticoïdes qui, entre les mains de GOLDMAN, paraît avoir provoqué une amélioration spectaculaire.
-

Vu, le Doyen :
CORDIER

Vu, le Président de Thèse :
G. DREYFUS

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

- ABELY et FEUILLET. — Le coma prolongé non hypoglycémique au cours de la cure de Sakel. (*Presse Méd.*, 2-5 avril 1941, 49 : 359-361.)
- ATCHLEY, LOEB et RICHARD. — On diabetic acidosis : A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. (*J. Clin. Invest.*, mars 1933, 12 : 297-326.)
- BATAILLE et BRUCHER. — Lésions cérébrales par hypoglycémie dans un cas de coma post-hypoglycémique mortel chez un diabétique traité depuis 34 ans. (*Le Diabète*. Prix du diabète 1962.)
- BILLET J., LAFON R., BILLET B., BILLET M. — Coma insulinique et syndrome général de l'adaptation. (*Soc. Sc. Méd. et Biol.*, Montpellier. Séance du 11 juillet 1952.)
- BOULET, MIROUZE et BARJON. — Les encéphalopathies hyperinsuliniques mortelles du diabète traité. (*Montpellier Méd.*, juillet-août 1954, T. XLVI N° 2, p. 59-69.)
- BOWEN et BECK. — Insulin hypoglycemia; two cases with convulsions; one necropsy report. (*Ann. Int. Méd.*, mai 1933, 6 : 1412-1425.)
- CAMMERMAYER. — Über gehirnveränderungen, entstandem unter Sakelscher insulintherapie bei einem schizophrene. (*Ztschr. f. d. Gest. Neurol. Psych.*, 1938, 163 : 617-633.)
- CANNON, BLISS et MAC IVER. — The effect of the blood sugar level on adrenal secretion and sympathetic activity; a preliminary note. (*Boston M. et S.*, 1923, J. clxxxix 141.)
- A sympathetic and adrenal mechanism for mobilizing sugar in hypoglycemia. (*Am. J. Physiol. Balt.*, 1924, Ixix, 46-66.)
- CLECKLEY et TEMPLETON. — Prolonged coma in insulin therapy of psychoses. (*Am. J. of Psychiat.*, 1941, 97 : 844.)
- COSSA, AGID et DALAISE. — Syndromes successifs de sections étagées du névraxe, au cours d'un coma de Sakel prolongé deux mois. (*Revue Neurologique*, 1943, 75 : 290.)
- COSSA et BOUGEANT. — Recherches cliniques et expérimentales sur le mécanisme de la cure de Sakel. (*Ann. Médico-psychologiques*, 1940, tome 2; 98^e année; p. 193-200.)
- COSSA, BOUGEANT et CARLOTTI. — Coma hypoglycémique et hypertension artérielle rétinienne. (*Revue Neurologique*, juin 1938, 69 : 714.)
- FRANÇOIS CLOUTIER. — Etude clinique du coma post-hypoglycémique. (*Union Médicale du Canada*, février 1953, 82 : 168-173.)

- DAMESHEK, MYERSON et STEPHENSON. — Insulin hypoglycemia. (*Arch. of Neurol. and Psychiat.*, 1935, 33 : 1.)
- DANOWSKY, PETERS et Coll. — Studies in diabetic acidosis; with particular emphasis on retention of administered potassium. (*J. Clin. Invest.*, 1949, 28 : 1-9.)
- DELAY et CLOUTIER. — Le coma post-hypoglycémique; étude pathogénique. (*Encéphale*, 1952, 41 : 505-519.)
- DELAY, CLOUTIER, LAINE et SCHMITZ. — Les séquelles mentales du coma post-hypoglycémique. (*Encéphale*, 1952, 41 : 520-526.)
- DELAY, PUECH, VERDEAUX et BRION. — Syndrome d'hypotension intra-cranienne dans le coma insulinique. (*Encéphale*, 1948, 37 : 261-268.)
- DELLAERT. — A propos de deux accidents de l'insulinothérapie. (*Journal Belge de Neurol. et Psychiat.*, 1943, 43 : 474.)
- DE MORSIER G. et MOZER J.J. — Lésions cérébrales mortelles par hypoglycémie au cours d'un traitement insulinique chez un morphinomane. (*Ann. de Méd.*, 1936, 39 : 474-486.)
- DORING. — Zur Histopathologie u. Pathogenese des tödlichen insulinshocks. (*Deutsche Ztsch. Nervenhe.*, 1938, 147 : 217.)
- DRAKIN et RAVDIN. — Mechanisms of convulsions in insulin hypoglycemia. (*Journ. Biol. Chem.*, 1930, 157 : 3.)
- DRAKIN et SILKRET. — Anhydremia with insulin and water intake. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1925, 22 : 369.)
- Insulin anhydremia; importance of the Water-Reserve in physiological crisis. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1927, 83 : 141-146.)
- EASTON. — A case of protracted hypoglycemia. (*Am. J. of Psych.*, 1938, 94 : 853.)
- FENN. — The disposition of potassium and phosphate with glycogen in rat livers. (*J. Biol. Chem.*, 1939, 128 : 297.)
- FERRARO A. et JERVIS G.A. — Pathologic considerations of insulin treatment of schizophrenia. (*Am. J. of Psychiat.*, juillet 1939, 96 : 103-108.)
- Brain pathology in 4 cases of schizophrenia treated with insulin. (*Psychiat. Quarterly*, 1939, 13 : 207-228.)
- FINEBERG et ATSCHULT. — The encephalopathy of hyperinsulinism. (*Ann. Int. Med.*, juin 1952, 36 : 536-550.)
- FREED et SAXE. — Prolonged non-hypoglycemic coma occurring during the course of insulin shock therapy. (*Journ. of Nerv. and Ment. Diseases*, août 1939, 90 : 816.)
- FROSTIG J.P., ROSSMAN I.M., CLINE W.B. Jr., SCHWÆRER O. — Protracted Shock; its causes; its prevention. (*Am. Journ. Psych.*, sept. 1941, 98 : 192-195.)
- GOLDMAN D. — Prolonged coma after insulin hypoglycemia: Clinical features and treatment. (*Journ. of Nerv. and Ment. Diseases*, 1940, 92 : 157.)
- GRALNICK. — Retina and intra-ocular tension during prolonged insulin coma; with autopsy eye-finding. (*American Journ. of Ophtalm.*, octobre 1941, 24 : 1174-1185.) (*Psychiat. Quarterly*, octobre 1941, 15 : 648-661.)

- HIMWICH, BOWMAN, WORTIS et FAZEKA. — Metabolism of the brain during insulin and metrazol treatment. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, avril 1939, 112 : 1572-1573.)
- HOLLER J.W. — Potassium deficiency occuring during the treatment of diabetic acidosis. (*Journ. Am. Med. Assoc.*, août 1946, 131 : 1186-1189.)
- HOLMES. — Oxidation in central and peripheral nervous tissue. (*Biochem. J.*, 1930, 24 : 914.)
- HORWITZ, BLALOCK et HARRIS. — Protracted coma occuring during insulin hypoglycemic therapy. (*Psychiat. Quarterly*, juillet 1938, 12 : 466-476.)
- JACOB. — Über todesfälle während der insulinshocktherapie nach Sakel. (Ein beitrage zur histopathologie und Pathogenese der gehirnveränderungen bei insulin vergiftung.) (*Nevenarzt.*, juin 1939, 12 : 302-308.)
- JANSEN et WAALER. — Pathologisch-anatomische veränderungen bei todesfällen nach insulin und cardiazolshock behandlung, (*Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1940, 111 : 62-87.)
- Lésions anatomo-pathologiques dans le cas de mort, après traitement du choc par insuline et cardiazol. (*Revue Neurologique*, 1946, 78 : 184.)
- KANT F. — Protracted shocks occuring during shock therapy and their treatment. (*Journ. of Nerv. and Ment. Diseases*, juin 1940, 91 : 712-723.)
- KASTEIN. — Insulinvergiftung; klinische und pathophysiologische beschreibung. (*Z. Gest. Neurol. Psychiat.*, 1938, 163 : 322-341.)
- Insulinvergiftung; neurologische und anatomisch-histologische beschreibung. (*Ztschr. f. d. Ges. Neurol. u. Psychiat.*, 1938, 163 : 342-361.)
- Histologic changes produced by insulin shock as observed in schizophrenia. (*Nederl. Tijdschr. Geneesk.*, 1938, 82 : 5106-5111.)
- KALICHMAN N. — Treatment and theory of prolonged insulin coma, with case presentation. (*Psychiat. Quarterly*, avril 1948, 22 : 213-220.)
- KERR. — The effect of insulin and pancreatectomy on distribution of potassium and phosphorus in the blood. (*J. Biol. Chem.*, 1928, 78 : 35.)
- KOBLER. — Histologischer gehirnbefund nach insulin koma. (*Arch. Psychiat. Nervenkr.*, 1938, 107 : 688-700.)
- LENNOX. — The cerebral circulation; the respiratory quotient of the brain and the extremity in man. (*Arch. Neurol. Psychiat.*, 1931, 26 : 719.)
- LEPPIEN et PETERS. — Todesfall infolge insulinshock behandlung bei einem schizophrenen. (*Z. Gest. Neurol. Psychiat.*, 1937, 126 : 744.)
- LESTER. — A study of prolonged coma following insulin shock. (*Am. Journ. of Psychiat.*, 1939, 95 : 1083.)
- MACH. — Les troubles du métabolisme du potassium dans le coma diabétique. (*Sem. Hôp. Paris*, 30 sept. 1954, 30 : 3299-3301.)
- MAC KEITH et MEYER. — A death during insulin treatment of schizophrenia, with pathological report. (*J. Ment. Sci.*, 1939, 85 : 96.)
- MALONEY et HONAN. — Complications of insulin shock therapy. (*J. Ment. Sci.*, 1937, 83 : 630.)
- MARANON. — Cité par DE MORSIER et MOZER.

- MARBLE A. — Hypoglycemia due to insulin. In E.P. JOSLIN. The treatment at diabetes mellitus. (*Lea et Febiger*, Philadelphia, 1959, p. 321.)
- MARTIN H.E., WERTMAN M. — Serum potassium, magnesium and calcium levels in diabetic acidosis. (*J. Clin. Invest.*, mars 1947, 26 : 217-228.)
- NICHOLS G. Jr. et NICHOLS N. — Electrolyte equilibria in erythrocyte during diabetic acidosis. (*J. Clin. Invest.*, février 1953, 32 : 113-121.)
- NICHOLSON et BRANNING. — Potassium deficiency in diabetic acidosis. (*J. A. M. A.*, 1947, 134 : 1292-1294.)
- OLMSTEAD et LOGAN. — The effect of insulin on the central nervous system and its relation to the pituitary body. (*Am. Journ. of Physiol.*, 1923, 66 : 437.)
- O'NEILL. — Serious complications of insulin shock therapy. (*Psychiat. Quarterly*, juillet 1938, 12 : 455-465.)
- PROCTOR et EASTON. — An unusual case of prolonged coma in hypoglycemic shock treatment. (*Am Journ. of Psychiat.*, sept. 1942, 99 : 203-209.)
- PUECH, MORICE, THUILLIER et SIZARET. — Accident de l'insulinothérapie et troubles de l'hydrodynamique cérébro-méningée. (*Ann. Méd. Psycholog.*, 1949, 107^e année, tome 1, p. 273-275.)
- RICHARD, BINZLEY et ANDERSON. — Prolonged coma in the insulin treatment of dementia precox. (*Psychiat. Quarterly*, 1938, 12 : 477-488.)
- RIVERS et ROME. — Prolonged insulin coma in treatment of schizophrenia. (*Arch. Neurol. Psychiat.*, juin 1944, 51 : 550-556.)
- SALM. — Benommenheitszustände im Anschluss an die insulinshockbehandlung von schizophrenen. (*München. Med. Wchnschr.*, juillet 1937, 84 : 1046-1048.)
- SEGGIARO et MACHADO. — Coma post-hypoglycémique (évolution et traitement du). (*Encéphale*, 1952, 41 : 108-118.)
- SELDIN et TARAIL. — The metabolism of glucose and electrolytes in diabetic acidosis. (*J. Clin. Invest.*, mai 1950, 29 : 552-566.)
- SHOU. — Cité par F. CLOUTIER.
- SIGWALD J. — L'hypoglycémie. (*Doin et Cie*, 1932.)
- SPENCER. — Post-hypoglycemic encephalopathy in Sakel's insulin treatment. (*Journ. Ment. Sci.*, 1948, 94 : 513.)
- STARK et BARRERA. — Use of potassium in protracted insulin coma. (*Arch. Neurol. Psychiat.*, 1949, 62 : 280-286.)
- UMBER, et ROSENBERG. — Weitere Erfahrungen mit insulin an 100 Klinisch behandelten diabetikern. (*Deutsche Med. Wschr. Leipz. u. Berl.*, 1924, 1 : 359-362.)
- VAILHE et CAMELIN. — Coma insulinique mortel après injection accidentelle de 375 unités-retard. Action du chlorure de potassium intra-veineux. (*Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, 16 juin 1952, p. 213.)
- WORTIS et LAMBERT. — Irreversible or hyperglycemic coma. (*Am. Journ. Psych.*, 1939, 96 : 335-345.)
- YANNET et IANNUCI. — Effect of prolonged insulin hypoglycemia on distribution of water and electrolytes in brain and muscles. (*Arch. Neurol. Psychiat.*, août 1939, 42 : 237-247.)
- Experimental study of pathogenesis of cerebral changes following prolonged hypoglycemia. (*Arch. Neurol. Psychiat.*, sept. 1939, 42 : 395-402.)

